

Review Articles

***Sterculia quadrifida* R.Br: A Comprehensive Review of Ethnobotany, Phytochemistry, Pharmacology and Toxicology** 1-14

Ulfa Afrinurfadhilah Darojati, Retno Murwanti, Triana Hertiani

Effectiveness of Norepinephrine-Vasopressin Combination in Reducing Mortality in Septic Shock Patients: A Scoping Review 48-55

Ratih Puspita Febrinasari, Kenneth Tan, Astrida Fesky Febrianty, Yusuf Ari Mashuri

Original Research Articles

Pengaruh Metode Ekstraksi Terhadap Kadar Total Fenol dan Total Flavonoid Ekstrak Etanol Daun Insulin (*Smallanthus sonchifolius*) serta Aktivitas Antibakteri Terhadap *Staphylococcus aureus* 15-27

Chintiana Nindya Putri, Muhammad Ryan Radix Rahardhian, Dewi Ramonah

Perbandingan Efektivitas *Angiotensin Receptor Blocker* (ARB) dengan *Calcium Channel Blocker* (CCB) pada Pasien Penyakit Ginjal Kronis dengan Hemodialisis 28-38

Wuri Kinanti, Tri Murti Andayani, Fredie Irijanto

Penilaian Kualitas Hidup Pasien Kanker Nasofaring dengan Menggunakan EORTC QLQ-C30 di RSUP dr. Kariadi Semarang 39-47

Agung Permata, Dyah Aryani Perwitasari, Susan Fitria Candradewi, Bayu Prio Septiantoro, Fredrick Dermawan Purba

Aktivitas Antibiofilm Ekstrak dan Fraksi-Fraksi Biji Pinang (*Areca catechu* L.) Terhadap *Staphylococcus aureus* ATCC 25923 56-70

Claudius Hendraman B. Tobi, Opstaria Saptarini, Ismi Rahmawati

Ekstrak Etanolik Seledri (*Apium graveolens* L.) Memperbaiki Indeks Aktivitas Penyakit Kolitis Ulseratif dan Makroskopik Panjang Kolon pada Tikus yang di Induksi Asam Asetat 71-78

Ardian Dewangga, Chandra Saputra, Muhammad Novrizal Abdi Sahid, Andayana Puspitasari Gani

Profil Aktivitas Antioksidan dari Ekstrak Buah Kersen (*Muntingia calabura* L.) dengan Metode TAC dan CUPRAC 79-88

Syamsu Nur, Muhammad Aswad, Rifah Yulianti, Asril Burhan, William Johanes Dian Patabang, Alfat Fadri, Nursamsiar Nursamsiar

Direct Medical Cost Inpatient ACS-STEMI at Sardjito Hospital 2017-2018 89-96

M. Fiqri Zulpadly, Anif Nur Artanti, Dian Eka Ermawati, Sholichah Rohmani, Heru Sasongko, Wisnu Kundarto

Faktor yang Mempengaruhi Pengetahuan, Sikap dan Perilaku Apoteker Terhadap Vaksinasi Hepatitis B di Kota Surakarta 97-106

Verawati Hadi, Burhannudin Ichsan

Journal of Pharmaceutical Science and Clinical Research

DEWAN EDITOR

Ketua Dewan Editor

Dr. Apt. Dinar Sari C. Wahyuni, M.Si., Program Studi Farmasi, Universitas Sebelas Maret, Indonesia

Main Handling Editor

Dr. rer. Nat.Apt.Saptono Hadi, M.Si., Program Studi Farmasi, Universitas Sebelas Maret, Indonesia

Apt. Yeni Farida, M.Sc., Program Studi Farmasi, Universitas Sebelas Maret, Indonesia

Apt. Syaiful Choiri, M.Pharm.Sci., Program Studi Farmasi, Universitas Sebelas Maret, Indonesia

Dewan Editor

- Dr. Apt. Iyan Sopyan, M.Si., Prodi Farmasi, Universitas Padjadjaran, Indonesia
- Dr. Apt. Tri Murti Andayani, Sp.FRS., Fakultas Farmasi, Universitas Gadjah Mada, Jogjakarta, Indonesia
- Dr. Apt. Teuku Nanda Saifullah Sulaiman, S.Si., M.Si., Department of Pharmaceutics, Universitas Gadjah Mada
- Prof. Dr. Apt. Dyah Aryani Perwitasari, M.Si., Ph.D., Fakultas Farmasi, Universitas Ahmad Dahlan
- Prof. Apt. Dr. Gemini Alam, M.Si., Fakultas Farmasi, Universitas Hasanuddin, Indonesia
- Apt. Peni Indrayudha, PhD., IAI Cabang Surakarta, Indonesia
- Dr. Apt. Ahmad Ainurofiq, M.Si., Program Studi Farmasi, Universitas Sebelas Maret, Indonesia
- Dr. Apt. Yosef Wijoyo, M.Si., Fakultas Farmasi, Universitas Sanata Darma
- Apt. Ari Satia Nugraha SF., GDipSc., MSc-res., PhD., Fakultas Farmasi, Universitas Jember, Indonesia
- Dr. Soerya Dewi Marliyana, S.Si, M.Si, Program Studi Kimia, Universitas Sebelas Maret, Indonesia
- Dr. Apt. Nestri Handayani, S.Si, M.Si, Program Studi Farmasi, Universitas Sebelas Maret, Indonesia

KATA PENGANTAR

Assalamu'alaikum Wr. Wb.
Salam sejahtera untuk kita semua,

Puji syukur kepada Tuhan YME atas terbitnya *Journal of Pharmaceutical Science and Clinical Research* (JPSCR). Jurnal ini diterbitkan oleh Program Studi Farmasi FMIPA UNS, yang diharapkan menjadi media publikasi karya ilmiah terpercaya dan memberikan kontribusi bagi kemajuan khasanah kefarmasian di Indonesia.

Jurnal JPSCR lahir usaha yang sungguh-sungguh dari segenap tim redaksi dan tidak terlepas dari bantuan banyak pihak. Apresiasi dan terima kasih kami sampaikan kepada tim penyunting yang bekerja keras dalam mereview artikel demi artikel dan kepada segenap mitra bestari atas review kepakarannya. Terima kasih juga kami sampaikan kepada para akademisi dan peneliti, yang sudah menjadikan JPSCR sebagai media diseminasi hasil penelitiannya. Antusiasme dari para kontributor yang bersifat nasional tersebut merupakan modal berharga dalam kami menjaga kesinambungan dan pengembangan jurnal ini.

Akhir kata, semoga jurnal JPSCR ini dapat memberikan inspirasi keilmuan untuk lahirnya ide-ide dan temuan-temuan baru yang bermanfaat bagi komunitas ilmiah dan masyarakat secara umum. Kritik dan saran dari semua pihak senantiasa kami harapkan untuk kemajuan jurnal ini.

Wassalamu'alaikum Wr. Wb.

Surakarta, 15 Maret 2022

Editor JPSCR

DAFTAR ISI

<i>Sterculia quadrifida</i> R.Br: A Comprehensive Review of Ethnobotany, Phytochemistry, Pharmacology and Toxicology	1-14
Ulfa Afrinurfadhilah Darojati, Retno Murwanti, Triana Hertiani	
Pengaruh Metode Ekstraksi Terhadap Kadar Total Fenol dan Total Flavonoid Ekstrak Etanol Daun Insulin (<i>Smallanthus sonchifolius</i>) serta Aktivitas Antibakteri Terhadap <i>Staphylococcus aureus</i>	15-27
Chintiana Nindya Putri, Muhammad Ryan Radix Rahardhian, Dewi Ramonah	
Perbandingan Efektivitas Angiotensin Receptor Blocker (ARB) dengan Calcium Channel Blocker (CCB) Pada Pasien Penyakit Ginjal Kronis dengan Hemodialisis	28-39
Wuri Kinanti, Tri Murti Andayani, Fredie Irijanto	
Penilaian Kualitas Hidup Pasien Kanker Nasofaring Dengan Menggunakan EORTC QLQ-C30 di RSUP dr. Kariadi Semarang	39-47
Agung Permata, Dyah Aryani Perwitasari, Susan Fitria Candradewi, Bayu Prio Septiantoro, Fredrick Dermawan Purba	
Effectiveness of Norepinephrine-Vasopressin Combination in Reducing Mortality in Septic Shock Patients: A Scoping Review	48-55
Ratih Puspita Febrinasari, Kenneth Tan, Astrida Fesky Febrianty, Yusuf Ari Mashuri	
Aktivitas Antibiofilm Ekstrak dan Fraksi-Fraksi Biji Pinang (<i>Areca catechu</i> L.) Terhadap <i>Staphylococcus aureus</i> ATCC 25923	56-70
Claudius Hendraman B. Tobi, Opstaria Saptarini, Ismi Rahmawati	
Ekstrak Etanolik Seledri (<i>Apium graveolens</i> L.) Memperbaiki Indeks Aktivitas Penyakit Kolitis Ulseratif dan Makroskopik Panjang Kolon Pada Tikus Yang di Induksi Asam Asetat	71-78
Ardian Dewangga, Chandra Saputra, Muhammad Novrizal Abdi Sahid, Andayana Puspitasari Gani	
Profil Aktivitas Antioksidan dari Ekstrak Buah Kersen (<i>Muntingia calabura</i> L.) dengan Metode TAC dan CUPRAC	79-88
Syamsu Nur, Muhammad Aswad, Rifah Yulianty, Asril Burhan, William Johanes Dian Patabang, Alfat Fadri, Nursamsiar Nursamsiar	
Direct Medical Cost Inpatient ACS-STEMI at Sardjito Hospital 2017-2018	89-96
M. Fiqri Zulpadly, Anif Nur Artanti, Dian Eka Ermawati, Sholichah Rohmani, Heru Sasongko, Wisnu Kundarto	
Faktor Yang Mempengaruhi Pengetahuan, Sikap dan Perilaku Apoteker Terhadap Vaksinasi Hepatitis B di Kota Surakarta	97-106
Verawati Hadi, Burhannudin Ichsan	



***Sterculia quadrifida* R.Br: A Comprehensive Review of Ethnobotany, Phytochemistry, Pharmacology and Toxicology**

Ulfa Afrinurfadhilah Darojati¹, Retno Murwanti² and Triana Hertiani^{3*}

¹Magister of Pharmaceutical Sciences, Faculty of Pharmacy, Universitas Gadjah Mada, Jl. Sekip Utara, Sleman, Yogyakarta, Indonesia, 55281.

²Departement of Pharmacology and Clinical Pharmacy, Faculty of Pharmacy, Universitas Gadjah Mada, Jl. Sekip Utara, Sleman, Yogyakarta, Indonesia, 55281.

³Departement of Pharmaceutical Biology, Faculty of Pharmacy, Universitas Gadjah Mada, Jl. Sekip Utara, Sleman, Yogyakarta, Indonesia, 55281.

*email korespondensi: [triana_hertiani@ugm.ac.id](mailto: triana_hertiani@ugm.ac.id)

Received 21 June 2021, Accepted 01 December 2021, Published 15 March 2022

Abstract: *Sterculia quadrifida*, R.Br. is one of the plants that grows on the mainland of Timor, East Nusa Tenggara. *Sterculia quadrifida*, R.Br. commonly known as Peanut tree in English and *faloak* in Indonesian has various pharmacological activities and has been widely used in traditional medicine. This review article aimed to provide a comprehensive overview of the potential of the *faloak* plant as an herbal medicine by looking at various aspects such as ethnobotany, phytochemicals, pharmacology and toxicity. Literature searches are carried out in scientific databases that are accepted worldwide such as ScienceDirect, Scopus, PubMed, Springer Link, Wiley Online Library and advanced searches on Google scholars, books, abstracts, theses, scientific reports, and several non-impact and non-indexed journals with the search keywords "*Sterculia quadrifida*" or "Peanut tree" or "Red fruit kurajong" or "*Faloak*". From the various literature that has been collected, *faloak* has been shown to have pharmacological activities such as anticancer, antioxidant, antifungal, immunomodulatory, antiviral, antibacterial, antidiabetic, and antipyretic. The existence of this activity cannot be separated from the chemical compounds contained therein such as flavonoids, alkaloids, terpenoids, phenols, tannins and saponins. *Faloak* also has low toxicity with LD₅₀ > 5000 mg/kg body weight rats.

Keywords: ethnobotany; pharmacology; phytochemistry; *Sterculia quadrifida*, R.Br; toxicity

1. Introduction

Indonesia is a country that has the largest number of plant species in the world where 7.500 of the 30.000 plants are known to have potential as medicinal plants (Rollando *et al.*, 2020). *Sterculia quadrifida*, R.Br. is one of the plants that grows on the mainland of Timor, East Nusa Tenggara. *Sterculia quadrifida*, R.Br. commonly known as Peanut tree in English and *faloak* in Indonesian has various pharmacological activities and has been widely used in traditional medicine. In general, the bark of *faloak* becomes the most commonly used part of the plant in medicine by East Nusa Tenggara people. *Faloak* bark is believed to cure various diseases such as hepatitis, diabetes and indigestion. *Faloak* bark contains natural antioxidant compounds, namely flavonoids and phenolic compounds that can protect the body from free radical attacks (Siswadi *et al.*, 2013).

Various studies related to this species have been carried out. Due to the widespread use of *Sterculia quadrifida* for the treatment of various diseases in traditional medicine systems, so the desired benefits need to be critically evaluated. Therefore, this review comprehensively examines the potential of *faloak* as a traditional medicine in terms of ethnobotany, phytochemical, pharmacological activity and toxicity. The information that has been collected is expected to be useful for future research related to *faloak*.

2. Material and Methods

Literature searches were conducted in scientific databases accepted worldwide such as ScienceDirect, Scopus, PubMed, Springer Link, Wiley Online Library, and advanced searches on Google scholar as well as recognized books, theses, abstracts, scientific reports, and several nonimpact and nonindexed journals. The search strings used were "*Sterculia quadrifida*" or "Peanut tree" or "Red fruit kurajong" or "*Faloak*." Further relevant literatures were searched in these databases and selected those with a period of 10 years both in English and Indonesian.

3. Result and Discussion

The authors have studied more than 50 full papers and a total of 42 peer-reviewed papers focusing on ethnobotany aspects (ecology and distribution, plant morphology, habitat, taxonomic classification, vernacular names, propagation, and traditional use), phytochemical, pharmacological activities (anticancer, antioxidant, antifungal, immunomodulatory, antiviral, antibacterial, antidiabetic, and antipyretic) as well as their toxicity effects were selected for this review. This review is useful for improving advanced knowledge of the therapeutic effects of *faloak* and improving future pre-clinical and clinical research plans.

3.1. Ethnobotany aspect

Ethnobotany aspects discussed in this review include the ecology and distribution of *faloak* plants, morphology, habitat, taxonomic classification, vernacular names, propagation, and traditional use by the community.

3.1.1. Ecology and distribution

Sterculia quadrifida comes from Australia and spreads from northeastern New South Wales, to Queensland to Papua New Guinea and the Northern Territory, as well as Western Australia. Aboriginal people use *faloak* leaves to treat wounds and stings, canker sores, skin problems, and eye pain. While the seeds are used as food and the bark is used for weaving baskets and other products. The inner bark of this tree is also widely used to make ropes, nets and fishing ropes. In Indonesia, *faloak* can be found in East Nusa Tenggara, while in Timor island the distribution includes the districts of Belu, South Central Timor, North Central Timor, Kupang and Kupang City as many as 6.92 trees/hectare. Data collected from 2 populations of *faloak* trees, namely Hambala and Kanatang, were 6.2 trees/hectare, while in Alor Regency,

faloak was found on Pantar Island as many as 4.68 trees/hectare. The optimal growth of *faloak* occurs at an altitude of 0-450 masl, but can still be found at an altitude of 889 masl in Netpala Village, South Central Timor regency (Siswadi, 2015). The most potential *faloak* is found in Timor Island, which is spread from Belu Regency and West Timor Island / City and Kupang Regency (Siswadi *et al.*, 2015). The most widely used part of the *faloak* tree is its bark, mainly to treat liver disease. In the market, *faloak* is sold for IDR 1,600/piece. The traders also sell *faloak* skin mixed with other simplicia at a price of IDR 5,000/can (Siswadi *et al.*, 2016).

3.1.2. Morphology

Faloak tree can reach a height of up to 15 m or more, the crown is spread out, the bark is light gray, and secretes lymph when it is split. The flowering season is between April-June and the fruiting season is between June-October each year. The leaves are dark green and have an oval shape with a length of 5-12 cm and a width of 4-8 cm. The fruit has an oval shape like a star on the outer surface, yellow, red or orange in adulthood (Siswadi, 2015). The seeds are ellipsoid-shaped about 10 mm and covered with a thin black epidermis. When it is ripening, the *faloak* seeds are protected by the green skin of the fruit. After the flowering period ends at the age of 3-4 months the fruit skin will turn orange, which will then turn brown after 1-3 weeks later which indicates the seeds are old and the fruit skin opens into two parts. In one fruit there are usually between 4-8 seeds wrapped by a layer of black epidermis, with the position of the seeds in the fruit lined up and sticking to the skin of the fruit, they will be easily peeled when the seeds are old. The seeds are edible and taste like raw nuts (Siswadi *et al.*, 2012).

3.1.3. Habitat

Faloak is a small tree that grows in rainforest, scrubs, and gallery forests. *Faloak* that grows in semi-arid land at an altitude of 0-900 masl can reach a height of up to 20 m. The *faloak* tree (*Sterculia quadrifida*, R.Br.) is one of the plants known to East Nusa Tenggara people that grows wildly in forest areas and around settlements that grow on rocky soil (Soeharto & Tenda, 2018). The climatic and tread conditions in the East Nusa Tenggara region which are classified as semi arid are thought to exert pressure on *faloak* growth, thus potentially producing a large secondary metabolites (Siswadi *et al.*, 2016).

3.1.4. Taxonomic classification

Kingdom	: Plantae
Phylum	: Tracheophyta
Class	: Magnoliopsida
Subclass	: Sterculioideae
Order	: Malvales
Family	: Malvaceae

Genus : Sterculia L.

Species : *Sterculia quadrifida*, R.Br. (1844) (Siswadi *et al.*, 2013)

3.1.5. Vernacular names

Sterculia quadrifida, R.Br. known by various names such as Peanut Tree (UK), Red-Fruit Kurajong (Australia), *Kuman*, and *Komila* (Timor Leste). In addition, this plant also has several local names, namely *Faloak* (Kupang), *Nitaen* or *Mitaen* (Belu), *Flolo* (North Central Timor), *Kawarid* (Central Sumba), *Penil* (Alor), *Ago* (Doromeli Village, Flores), *Klengis* or *Slengit* (East Flores), *Bangilan* (Manado), *Mangiladu* (Gorontalo), *Kalimana Olimana* (Tobelo), *Kaita* (Maluku), *Lahea* (Mangas Island), *Pani Wood* (Buru Island), and *Susulangit* (Seram Island) (Siswadi & Saragih, 2017).

3.1.6. Propagation

Sterculia quadrifida can be propagated generatively by seed. The results revealed that pretreatment or scarification of *Sterculia quadrifida* seeds was needed to increase the rate of germination. In the planting process, the most suitable medium for planting *Sterculia quadrifida* seedlings is a combination medium of black soil (grumusol), sand, and manure with a ratio of 1:1:1 (Siswadi *et al.*, 2012). In addition, *Sterculia quadrifida* can also be propagated by vegetative methods (shoot cuttings, stems and pruning gardens), but the vegetative development success is still low. *Faloak* has a hypogeal germination type and the scarification process can be done by soaking the seeds in cold water for 12 hours (Siswadi *et al.*, 2013).

3.1.7. Traditional use

Traditionally, bark and roots extracts of *Sterculia quadrifida* have been commonly used to treat various diseases such as diabetes, liver and cancer (Lulan *et al.*, 2018). Meanwhile, based on a survey conducted on people in East Nusa Tenggara, *Faloak* is most commonly used for the treatment of liver dysfunction (55%), stamina recovery (13%), treating back pain (7%), ulcers (7%), lumbago (6%), malaria (6%), and blood purifiers (6%) (Siswadi *et al.*, 2016). The harvesting technique carried out by the community is by slicing or peeling tree bark with certain dimensions or sizes, then drying and boiling it using water. Some of the boiling processes use pure *faloak* stem bark, but some also use a mixture of other ingredients such as garlic, onion, turmeric, lemongrass, sand ginger, and cinnamon (Siswadi *et al.*, 2015).

3.2. Phytochemical review

Faloak can be used in traditional medicine because it contains various secondary metabolites compounds such as terpenes, alkaloids, flavonoids, phenols, and tannins (Dillak *et al.*, 2019). Flavonoids, terpenoids, alkaloids, phenolics and steroids have also been reported in other species of the genus *Sterculia*. Some other chemical elements that have also been reported from the *Sterculia* genus plant are sitosterol and betulinic acid from *Sterculia striata* isolates,

sterculinine I and sterculinine II from *Sterculia lychnophora* isolates, and 1,6-diferuloyl glucose from *Sterculia foetida* isolates (Sola & Hafid, 2018).

3.2.1. Alkaloid

The preliminary test results of chloroform extract of *faloak* bark showed a positive content of alkaloid compounds indicated by the presence of a white precipitate after being given Mayer's reagent. The separation results using PTLC were obtained by one fraction which was expressed as a single compound after being identified by two dimensional TLC which was suspected as an alkaloid compound. The results of the analysis by UV Spectrophotometry indicate the presence of I band at a wavelength of λ max 263,30 nm indicating the presence of a conjugated double bond which is thought to be an alkaloid compound (Firawati & Hidayat, 2017).

3.2.2. Flavonoid

Almost various studies that have been conducted have shown that *faloak* contains flavonoid compounds. *Faloak* bark contains natural antioxidant compounds, namely flavonoids and phenolic compounds that can protect the body from free radical attacks (Siswadi *et al.*, 2013). Methanol extract of *S. quadrifida* showed a total flavonoid content of 661.85 mg equivalent to quercetin per 100 g extract and showed a high total phenolic content of 116.84 mg equivalent to gallic acid per 100 g extract (Lulan *et al.*, 2018). Phytochemical screening on 70% ethanol extract showed that the plant parts of roots, bark, stems, leaves, fruits, and seeds contained flavonoid compounds. The highest total flavonoids were found in the bark of 62.76 mg/g, while the lowest was found in seeds (1.55 mg/g). Total flavonoids in the leaves and fruit are in the range of 11-12 mg/g (Dillak *et al.*, 2019). Other studies also showed that the total flavonoids of 96% ethanol extract of *faloak* bark were 3.60 ± 0.35 mg QE/g sample (Munawaroh *et al.*, 2018). While the water extract of *faloak* bark contains flavonoids in the form of epicatechin 875 mg/kg which is soluble in water and can be an antiviral candidate against HCV JFH1 (Dean *et al.*, 2019).

3.2.3. Terpenoid

The presence of terpenoid compounds in *faloak* bark can be detected in four fractions namely acetone, ether, ethyl acetate, and hexane fractions (Siswadi *et al.*, 2013). Terpenoids are formed from isoprenoids and serve as plant protectors against insects. One class of terpenoids that act as antimicrobials are triterpenoids which are widely used to treat skin disorders, antifungus, insecticide, antibacterial and antiviral. Triterpenoids were at least selected into four groups including triterpane, steroids, glycosides and saponins (Robinson, 1995).

3.2.4. Phenolic

Phytochemical screening of ethanol extract 70% *faloak* showed that the plant parts of the roots, bark, leaves, fruit, and seeds contained phenolic compounds. The highest phenol (82.90 mg/g) is found in the roots, while the smallest phenol is in the seeds (2.89 mg/g) (Dillak *et al.*, 2019). The water fraction of the *faloak* bark metanolic extract has a total phenolic content of 6.97 ± 0.17 mg gallic acid equivalent per gram (Rollando & Monica, 2018). Fraction 2 has the largest total phenolic content of all fractions (34.16 ± 0.76 mg GAE) and has the highest antioxidant activity (Susanto, 2019). In addition to the previously mentioned compounds, the results of isolation of the active compounds from the *faloak* bark (*Sterculia quadrifida*, R.Br.) obtained three isolates which are derivatives from gallic acid which have activity as antibiofilms (Rollando, 2017). Scopoletin is a phenolic compound that belongs to the coumarin compounds and is present in the most active fractions, namely hexane and ethyl acetate fractions where this compound is responsible for increasing the phagocytic activity of macrophages (Munawaroh *et al.*, 2020).

3.2.5. Tannin

Tannins are one of the active compounds of secondary metabolites of the polyphenol group produced by plants. Tannin compounds are found in almost all parts of the *faloak* plant. Phytochemical screening of ethanol extract 70% *faloak* showed that parts of plants such as roots, barks, leaves, and fruits contained tannin compounds. The highest tannins (71.26 mg/g) were found in the roots while the smallest tannins were in the leaves (10.52 mg/g) (Dillak *et al.*, 2019).

3.2.6. Saponin

Saponin is a glycoside, which is a mixture of simple carbohydrates and aglycones found in various plants. Several studies have shown the presence of saponin compounds in *faloak* plants. Based on the results of phytochemical screening, saponin compounds have been found in *faloak* simplicia powder (Ranta, 2011). In addition, the identification results also showed the presence of high levels of saponin compounds in ethanolic extract and methanol extract of *faloak* bark (Nitbani *et al.*, 2019; Saefudin *et al.*, 2013).

3.2.7. Quinones

Naphthoquinone is one of the quinone compounds that have been isolated from *faloak* plants. The successfully isolated naphthoquinones derivative is kaempferol 3,4'-dixylide from water extract, 2-iminoethyl 2-(2-(1-hydroxypentan-2-yl)phenyl) acetate from ethyl acetate fraction of *faloak* bark and 2,3-dihydro-6-hydroxy-2-methylenenaphtho[1,2-b] furan -4,5-dione from 96% ethanol extract (Moi Sola, 2019; Rollando *et al.*, 2018; Rollando & Prilianti, 2017).

3.2.8. Fatty Acid

Based on the measurements of H-NMR and C-NMR, it is suspected that the bioactive compounds in faloak seeds are derivatives of hydrolylated fatty acids. The results of *faloak* isolation was also found the presence of 3-hydroxyoctadecanoic acid compound which has antifungal properties against *C. albicans* (Ranta *et al.*, 2012).

3.3. Pharmacological studies

Widely reported research on *faloak* is also associated with the potential of the bark as an antibacterial, antifungi, antitumor, antiviral and antioxidant agent. Plant extract studies of the genus *Sterculia* showed several biological activities such as antidiabetic activity of *S. villosa*, anti-inflammatory and anti-fertility activity of *S. foetida*, larvicidal activity of *S. guttata*, and antiproliferative activity of *S. tavia* (Lulan *et al.*, 2018).

3.3.1. Antioxidant activity

Various studies have been conducted to look at the antioxidant activity of the *faloak* plant. The ethanol extract of *faloak* bark (*S. quadrifida* R.Br.) tested with DPPH showed strong antioxidant activity with IC₅₀ value of 4.81 ppm while vitamin C as a positive control had strong antioxidant activity with IC₅₀ value of 3.49 ppm (Amin *et al.*, 2016). Antioxidant activity is classified as very strong if IC₅₀ value is <50 µg/mL, strong if IC₅₀ value is 51-100 µg/mL, moderate if IC₅₀ value is 101-150 µg/mL, and weak if IC₅₀ value is >150 µg/mL. The roots and bark of *faloak* are parts of plants that have very strong antioxidant activity with IC₅₀ values of 20.55 ± 0.42 µg/ml and 14.17 ± 0.55 µg/ml, respectively (Dillak *et al.*, 2019). The *faloak* root methanol extract showed radical scavenging activity against DPPH and ABTS IC₅₀ values of 3.11 µg/mL and 7.29 µg/mL respectively (Lulan *et al.*, 2018). *Faloak* bark methanol extract and water fraction of *Faloak* bark methanol extract were reported to have antioxidant activity against DPPH with IC₅₀ 91.72% (Saefudin *et al.*, 2013) and 45.63 ± 1.47 µg/mL (Rollando & Monica, 2018), and both were classified as very strong antioxidant activities. In addition, *faloak* leaf methanol extract has IC₅₀ value of 69.19% and is classified as a strong antioxidant activity (Saefudin *et al.*, 2013). The extracts obtained from newly regrown bark have higher antioxidant activity than other parts. The IC₅₀ value of new regrowed bark (2.51 µg/ml) is even stronger than the IC₅₀ value of vitamin C (4.74 µg/ml) (Saragih & Siswadi, 2019). The antioxidant activity of *S. quadrifida* is also stronger than other plants such as *Pterospermum reticulatum* (182 µg/ml) and *Pterospermum rubiginosum* (166 µg/ml) (Jacob & Sreejith, 2019). Groups of compounds that are suspected to be strong influence on antioxidant activity (free radical redction) are phenolic and flavonoids compounds (Leliqia *et al.*, 2020).

However, the opposite happened in the testing of *faloak* bark which was made into instant drinks and tested for antioxidant activity with DPPH resulting IC₅₀ values of 2,307.77 ppm ±

58.20 ppm or 2,249.57-2,365.97 ppm which indicates weak antioxidants (Soeharto & Tenda, 2018). The combination of instant *faloak* with ginger also showed weak antioxidant activity tested with DPPH resulting in IC_{50} 2,044.20 ppm $\pm$ 32.84 or 2,011.42-2,077.10 ppm (Tenda *et al.*, 2019).

3.3.2. Anticancer activity

Anticancer activity is classified as very active if IC_{50} value is $<5 \mu\text{g/mL}$, active if IC_{50} value is $5\text{--}10 \mu\text{g/mL}$, moderate if IC_{50} value is $11\text{--}30 \mu\text{g/mL}$, and inactive if IC_{50} value is $>30 \mu\text{g/mL}$. The results showed that fraction 4 of ethanol extract of *faloak* bark had the potential to be an anticancer in moderate category with IC_{50} of $21.89 \mu\text{g/mL}$ in T47D cancer cells (Rollando & Siswadi, 2016). The result of isolation from *faloak* stem bark obtained isolate derivatives of naphthoquinone compounds namely 2,3-dihydro-6-hydroxy-2-methylenenaphtho[1,2-b] furan - 4,5-dione that has anticancer activity against T47D breast cancer cells with IC_{50} $9.88 \mu\text{g/mL}$ and a selectivity index value of 30.23 (Rollando & Alfanaar, 2017). Isolate compound 2-iminoethyl 2-(2-(1-hydroxypentan-2-yl)phenyl) acetate from ethyl acetate fraction had cytotoxic activity against T47D breast cancer cells with IC_{50} $7.12 \mu\text{g/mL}$ and selectivity index value of 47.53 (Rollando *et al.*, 2018). Ethyl acetate fraction of 96% ethanol extract of *faloak* bark had the greatest cytotoxic activity against T47D breast cancer cells compared to hexane fraction and diethyl ether fraction with IC_{50} $24.88 \mu\text{g/mL}$ and selectivity index value of 15.58. Ethyl acetate fraction accumulated T47D breast cancer cells in the S phase (27.43%) and was able to induce apoptosis so that it could be developed as a chemotherapy agent in improving the effectiveness of breast cancer treatment (Rollando & Prilianti, 2017). Another study showed that the ethyl acetate fraction had the highest cytotoxic activity against T47D, MCF7 and HepG2 cells with IC_{50} of 9.56; 7.62 ; $3.24 \mu\text{g/mL}$ while the selectivity index was 2.01; 2.52; 5.94 respectively (Hertiani *et al.*, 2019).

3.3.3. Antifungal activity

The results of *faloak* bark isolation was also found the presence of 3-hydroxyoctadecanoic acid compound which has anti-fungal properties against *C. albicans* (Ranta *et al.*, 2012). Methanol extract: water (0.44:0.56) of *faloak* bark also showed antifungal activity against *C. albicans* fungus with inhibitory potential of 0.67 cm (Rollando *et al.*, 2019).

3.3.4. Immunomodulatory activity

Decoction of *faloak* bark have been shown to have immunomodulatory activity *in vivo*, which can increase macrophage phagocytosis activity and nitric oxide production but cannot increase lymphocyte proliferation and production of IgG (Winanta *et al.*, 2019). Water extract, ethanol extract, and ethanol-water extract significantly increased macrophage phagocytosis but had no effect on lymphocyte proliferation *in vitro* (Hertiani *et al.*, 2019). Ethyl acetate fraction

at a concentration of 250 µg/mL is the active fraction of ethanolic extract of *Faloak* bark which has *in vitro* immunomodulatory activity of $51.94 \pm 4.67\%$ (Munawaroh *et al.*, 2018). Scopoletin compounds were found in the most active fractions, namely the hexane and ethyl acetate fractions where these compounds are responsible for increasing the phagocytic activity of macrophages (Munawaroh *et al.*, 2020).

3.3.5. Antivirus activity

Anti-Hepatitis C Virus (HCV) test results showed that water extracts, 70% ethanol extracts, and methanol extract were active against HCV with IC₅₀ value of 6.06 µg/ml, 9.44 µg/ml, and 10.39 µg/ml, respectively. Fractionation of water extract as the most active extract produces seven fractions. Fractions 5 and 6 showed the highest activity with IC₅₀ value of 7.60 µg/ml and 8.87 µg/ml, respectively. Furthermore, the cytotoxicity of these two active fractions did not show any toxicity with a value of CC₅₀ > 2,000 µg/ml. Methanol extract, 70% ethanol extract, water extract, fraction 5, and fraction 6 aqueous extract of *faloak* bark have potential activity as anti-HCV (Sola *et al.*, 2018). Another study on *faloak* bark water extract also had the inhibitory power of HCV genotype 2a strain JFH1 with an IC₅₀ value of 11.57 µg/mL and the toxicity of *faloak* bark water extract in Huh7it cell hepatocytes of CC₅₀ >1000 µg/mL. The mechanism action of *faloak* bark water extract is by inhibiting all stages of the HCV life cycle. The first stage is that the step entry has 93.97% inhibition, the post-entry step has 96.75% inhibition, and the combination step (entry and post-entry step) has 100% inhibition (Dean *et al.*, 2019).

3.3.6. Antibacterial activity

Fraction 3 showed high antibacterial activity (IC₅₀) in *B. subtilis* (90.51 µg/mL), *E. coli* (80.12 µg/mL), *S. aureus* (77.87 µg/mL), and *S. thypi* (61.23 µg/mL) (Rollando, 2015). The results of the analysis of *faloak* bark ethanol extract at a concentration of 100% w/v were able to inhibit the growth of *Staphylococcus aureus* bacteria most effectively with an average diameter of the inhibition zone of 2.13 cm (Tenda *et al.*, 2017). Inhibition test of biofilm formation showed isolates 1-3 had antibiofilm activity with minimum inhibitory concentration (MIC₉₀) of 100 µg/mL isolates. Isolate 1 has an IC₅₀ of 46.87 µg/mL, isolate 2 has an IC₅₀ of 45.87 µg/mL, and isolate 3 has an IC₅₀ of 42.65 µg/mL (Rollando, 2017). The acetone extract of *faloak* showed antibacterial activity against *Staphylococcus aureus* and *Bacillus cereus* with inhibition zones of 15.17 mm and 16.17 mm, respectively (Ranta, 2011).

3.3.7. Antidiabetic activity

Ethanol extract of *faloak* bark at doses of 150 mg/kg body weight, 300 mg/kg body weight, 600 mg/kg body weight may affect blood glucose reduction in glucose-induced male white mice (Fernandez & Edel, 2017). Ethanol extract of *faloak* bark at a dose of 260 mg /kg

was able to reduce blood glucose levels by 46.07% in alloxan-induced wistar male rats and was no different from the comparison group (glibenclamide). While the dose group of 65 mg/kg and 130 mg/kg reduced blood glucose by 26.32% and 38.09% respectively (Diki-Dongga *et al.*, 2016).

3.3.8. Antipyretic activity

Ethanol extract of *faloak* bark at doses of 150 mg/kg and 300 mg/kg has activity comparable to paracetamol, while the dose of 600 mg/kg has more optimal antipyretic activity than paracetamol dose 1.3 mg/20 g body weight (Yuliani *et al.*, 2016). Compounds that can act as antipyretics are flavonoids and tannins (Faizah *et al.*, 2021). both compounds are found in *faloak* plants.

3.4. Toxicity

Acute toxicity tests have been conducted on male white rats Sprague-Dawley strain at doses of 40 mg/kg body weight, 200 mg/kg body weight, 1000 mg/kg body weight and 5000 mg/kg body weight. The results of observation for 24 hours no rats died, so the pseudo LD₅₀ value of ethanol extract *faloak* bark was >5,000 mg/kg body weight. Observations continued for 14 days to observe the delayed toxic effects. Administration of ethanol extract *faloak* bark for 14 days was able to reduce ALT AST levels. Meanwhile, histopathological observations of rat liver showed the occurrence of liver cell necrosis at a treatment dose of 200-5000 mg/kg body weight (Siswadi & Saragih, 2018). Toxicity tests conducted on male wistar rats with standardized *faloak* bark ethanol extract at doses of 500 mg/kg body weight, 1000 mg/kg body weight, and 2000 mg/kg body weight showed that no deaths occurred after 14 days of treatment. In general, there were no significant changes in animal behavior, body weight, food and water consumption compared to the control group. Histological observations found no sign of toxicity in vital organs. The LD₅₀ value obtained from the acute toxicity test results of *faloak* ethanol extract (*Sterculia quadrifida*, R.Br.) is higher than 2000 mg/kg body weight and is categorized as having a low toxicity level (Noviyanah *et al.*, 2021).

4. Conclusion

This review is useful for improving advanced knowledge about the therapeutic effects of *Faloak* and improving future experimental and clinical research plans. *Faloak* has major chemical constituents such as flavonoids, alkaloids, terpenoids, phenols, tannins and saponins which are responsible for various pharmacological activities. Several studies on *faloak* both *in vitro* and *in vivo* have shown various potentials such as antibacterial, immunomodulator, antidiabetic, antiviral, anticancer, antifungal, antipyretic, and antioxidant agent. Several new chemical constituents isolated from *Sterculia quadrifida*, R.Br. also exhibits various biological activities. In addition, *Faloak* also has low toxicity with LD₅₀ >5000 mg/kg body weight rats.

From various sources that have been collected, *faloak* has great potential as a traditional medicine and in the future, further evaluation can be carried out so that it can be developed into herbal products that can be utilized by the community at large.

Acknowledgement

The authors thanked the team from the faculty of pharmacy of Gadjah Mada University who have given suggestions and inputs in writing this review.

Conflict of Interest

The authors declare that they have no conflict of interest for this study.

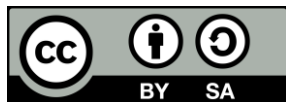
References

- Amin, A., Wunas, J., and Anin, Y. M. (2016). Antioxidant activity test of klika Faloak ethanol extract (*Sterculia quadrifida* R.br) using DPPH (2,2-diphenyl-1-picrylhydrazyl). *Indonesian Fitofarmaka Journal*, 2(2), 111–114. doi 10.37033/fjc.v6i1.237
- Dean, M., Handajani, R., and Khotib, J. (2019). Faloak (*Sterculia quadrifida* R.Br) stem bark extract inhibits hepatitis C virus JFH1. *Oriental Journal of Chemistry*, 3(1), 430–435. <http://dx.doi.org/10.13005/ojc/350155>
- Diki-Dongga, I. R. Y., Sunarni, T., and Sunarti. (2016). Antidiabetic activity of ethanolic extract of faloak bark (*Sterculia quadrifida* R.Br) against alloxan-induced wistar rats. *Indonesian Pharmacy Journal*, 8(2), 144–149.
- Dillak, H. I., Kristiani, E. B. E., and Kasmiyati, S. (2019). Secondary metabolites and antioxidant activity of ethanolic extract of Faloak (*Sterculia quadrifida*). *Journal of Biology & Biology Education*, 11(3), 296–303. <https://doi.org/10.15294/biosaintifika.v11i3.20736>
- Faizah, A. N., Kundarto, W., and Sasongko, H. (2021). Antipyretic Activity Test of Combination of Meniran Herb (*Phyllanthus niruri* L.) and Sambung Nyawa Leaves (*Gynura procumbens* L.) in Yeast Induced Mice. *JPSCR: Journal of Pharmaceutical Science and Clinical Research*, 6(3), 275–286.
- Fernandez, S., and Edel, E. (2017). Effect of extract ethanol leather Faloak rubber (*Sterculia* sp.) to decrease of blood glucosa content in glucosa induction. *Jurnal Info Kesehatan*, 15(1), 129–136.
- Firawati, S., and Hidayat, S. H. (2017). Identification of alkaloid compounds from Faloak bark extract (*Sterculia quadrifida* R.Br) from bone regency. *The National Journal of Pharmacy*, 14(2), 14–19.
- Hertiani, T., Purwantiningsih, Winanta, A., Sasikirana, W., Munawaroh, R., Setyowati, E. P., Murwanti, R., and Siswadi. (2019). In vitro immunomodulatory and cytotoxic potentials of faloak (*Sterculia quadrifida* R.Br.) Bark. *OnLine Journal of Biological Sciences*, 19(4), 222–231.
- Jacob, J., and Sreejith, K. (2019). Antioxidant and anti-inflammatory properties of *Pterospermum rubiginosum* heyne ex wight and arn and *Pterospermum reticulatum* wight and arn (Sterculiaceae): An in vitro comparative study. *Asian Journal of Pharmaceutical and Clinical Research*, 2(2), 272–275.
- Leliqia, N. P. E., Harta, I. K. G. G., Saputra, A. A. B. Y., Sari, P. M. N. A., and Laksmiani, N. P. L. (2020). Antioxidant Activity Combination of Methanol Fraction of Virgin Coconut Oil and Balinese Kele Honey with DPPH Method (2,2-diphenyl-1-picrylhydrazyl). *Journal of Pharmaceutical Science and Clinical Research*, 02, 84–96.
- Lulan, T. Y. K., Fatmawati, S., Santoso, M., and Ersam, T. (2018). Antioxidant capacity of some selected medicinal plants in East Nusa Tenggara, Indonesia: The potential of *Sterculia quadrifida* R.Br. *Free Radicals and Antioxidants*, 8(2), 96–101. <https://doi.org/10.5530/fra.2018.2.15>

- Moi Sola, M. A. W. (2019). *Identification of the active ingredient in faloak bark (Sterculia quadrifida R.Br) as an antiviral for hepatitis C [Thesis]*. Faculty of Pharmacy, Universitas Gadjah Mada.
- Munawaroh, R., Siswadi, S., Setyowati, E. P., Murwanti, R., and Hertiani, T. (2018). Correlation between total flavonoid contents and macrophage phagocytosis activity of fractions from Faloak (*Sterculia quadrifida* R.Br.) barks ethanolic extract in vitro. *Traditional Medicine Magazine*, 23(1), 47–55.
- Munawaroh, R., Siswadi, Setyowati, E. P., Murwanti, R., and Hertiani, T. (2020). Investigation of immunomodulatory active compounds from Faloak (*Sterculia quadrifida* R.Br.) bark fractions. *International Journal of Pharmaceutical Research*, 12(01), 497–504.
- Noviyanah, S., Hertiani, T., Murwanti, R., Siswadi, and Setyowati, E. P. (2021). Acute toxicity study of standardized Faloak bark (*Sterculia quadrifida* R. Br.) extract on wistar rats. *International Journal of Research in Pharmaceutical Sciences*, 12(1), 656–661.
- Ranta, F. (2011). *Antimicrobial Activity of Extractive of Faloak (Sterculia comosa Wallich) [Tesis]*. Sekolah Pascasarjana Institut Pertanian Bogor.
- Ranta, F., Nawawi, D. S., Pribadi, E. S., and Syafii, W. (2012). Antifungal activity of Faloak (*Sterculia comosa wallich*) extractives. *Journal of Tropical Timber Science and Technology*, 10(1), 60–65. <https://doi.org/10.51850/jitkt.v10i1.126>
- Robinson, T. (1995). *High Plant Organic Content* (6 th Edition). Bandung: ITB.
- Rollando, R. (2015). Discovery potential antibacterial and antioxidant activity of Faloak bark fraction (*Sterculia quadrifida* R.Br). *Journal of Pharmacy*, 4(1), 1–18.
- Rollando, R. (2017). Isolation, identification, characterization, and antibiofilm test of gallic acid derivatives from *Sterculia quadrifida* R.Br Stem Bark. *Indonesian Pharmaceutical Journal*, 7(2), 105–111.
- Rollando, R., and Alfanaar, R. (2017). Cytotoxic effect of 2,3-dihydro-6-hydroxy-2-methylenenaphtho[1,2-b] furan-4,5-dione compound from the bark of faloak (*Sterculia quadrifida* R.Br) in breast cancer cells T47D. *Pharmaciana*, 7(2), 289–294.
- Rollando, R., and Monica, E. (2018). Determination of total phenolic content and antioxidant activity test of water fraction methanol extract of Faloak stem bark (*Sterculia quadrifida* R.Br). *Scientia : Journal of Pharmacy and Health*, 8(1), 29–36.
- Rollando, R., and Prilianti, K. R. (2017). Ethyl acetate fraction of faloak (*Sterculia quadrifida* R.Br) bark induces apoptosis and cell cycle on T47D breast cancer cells. *Journal of Pharmaceutical Sciences and Community*, 14(1), 1–14.
- Rollando, R., Sitepu, R., and Monica, E. (2018). Cytotoxic activity of 2- iminoethyl 2-(2-(1-hydroxypentan-2-yl) phenyl) acetate from *Sterculia quadrifida* R.Br ethyl acetate fraction. *Journal of Global Pharma Technology*, 10(6), 204–212.
- Rollando, R., Warsito, W., Masruri, M., and Widodo, W. (2020). Potential therapeutic use of *Sterculia quadrifida* R.Br and *Sterculia foetida* Linn.: review. *Asian Journal of Plant Sciences*, 19(4), 325–334.
- Rollando, R., Yuniati, Y., Sanggen, R. A., Monica, E., and Setiawan, H. (2019). Effects of solvent composition on profile of total extracts, phenolic compounds, and antifungal activity of *Sterculia quadrifida* R.Br bark. *Journal of Global Pharma Technology*, 11(1), 342–351.
- Rollando, and Siswadi. (2016). Investigation of the potential cytotoxic activity of the stem bark fraction of faloak plants (*Sterculia quadrifida* R.Br). *Journal of Pharmaceutical Science and Clinical Pharmacy*, 13(1), 27–32.
- Saefudin, S., Marusin, S., and Chairul, C. (2013). Antioxidan activity on six species of Sterculiaceae plants. *Forest Science Research Journal*, 31(2), 103–109.
- Saragih, G. S., and Siswadi, S. (2019). Antioxidant activity of plant parts extracts from *Sterculia quadrifida* R. Br. *Asian Journal of Pharmaceutical and Clinical Research*, 12(7), 143–148. <http://dx.doi.org/10.22159/ajpcr.2019.v12i7.33261>

- Siswadi. (2015). *Yield of total extract and flavonoids of Faloak tree bark (Sterculia quadrifida R.Br.) in several diameter classes and altitude strata of the growing place [Thesis]*. Faculty of Pharmacy, Universitas Gadjah Mada.
- Siswadi, Pujiono, E., Rianawati, H., and Saragih, G. S. (2016). The economic value of Faloak bark (*Sterculia quadrifida* R.Br.). *Proceedings of the 50th National Seminar on Indonesian Medicinal Plants* (379–388). Samarinda.
- Siswadi, Rianawati, H., Hadi, D. S., and Saragih, G. S. (2012). The Faloak nursery technique (*Sterculia quadrifida* R.Br 1844) as an effort to domesticate potential medicinal plants in East Nusa Tenggara. *Proceedings of the National Seminar on the Role of Research and Development on Non-Timber Forest Products in Supporting Forestry Development* (243–250). Mataram, Research and Development Center for Forest Productivity Improvement, Forestry Research and Development Agency.
- Siswadi, Rianawati, H., Saragih, G. S., and Hadi, D. S. (2013). The potency of faloak's (*Sterculia quadrifida*, R.Br.) active compounds as natural remedy. *International Seminar Proceedings Forests & Medicinal Plants for Better Human Welfare* (73–79). Bogor, Center for Forest Productivity Research and Development.
- Siswadi, S., Raharjo, A. S., Pujiono, E., Saragih, G. S., and Rianawati, H. (2015). Utilization of Faloak tree bark (*Sterculia quadrifida* R.Br.) as raw materials for herbal medicines on the island of timor. *Proceedings of the National Seminar on Savana Biodiversity in Nusa Tenggara*, (43–55).Nusa Tenggara.
- Siswadi, and Saragih, G. S. (2018). Acute toxicity of *Sterculia quadrifida* R.Br bark ethanol extract on sprague-dawley rats. *Traditional Medicine Magazine*, 23(2), 127–134. <https://doi.org/10.22146/mot.34871>
- Siswadi, and Saragih, G. S. (2017). The total flavonoid content of stem bark of several families of Sterculiaceae; phallic (*Sterculia quadrifida* R.Br.) pterigota (*Pterygota alata* (Roxb.) R. Br.) and nitas (*Sterculia foetida* L.). *National Seminar on Indonesian Medicinal Plants* (112–118). Pekanbaru, Sekolah Tinggi Ilmu Farmasi Riau.
- Siswadi, Saragih, G. S., and Rianawati, H. (2013). Potential distributions and utilization of Faloak (*Sterculia quadrifida* R.Br 1844) on Timor Island, East Nusa Tenggara. *Proceedings of International Conference* (165–171). Manado, Manado Forestry Research Institute.
- Soeharto, F. R., and Tenda, P. E. (2018). Antioxidant activity of instant Faloak (*Sterculia quadrifida* R.Br.) from kupang-east nusa tenggara by the use DPPH (1,1-difenyl-2-picrylhydrazyl) free radical method. *Proceeding 1st. International Conference Health Polytechnic of Kupang* (454–462). Kupang.
- Sola, M. A. W., and Hafid, A. F. (2018). The Activity Of Faloak Plants in Various Disease: Review Of Research. *Journal Of Management & Science*, 2, 6–9.
- Sola, M. A. W. M., Permanasari, A. A., Adianti, M., Tumewu, L., Widyawaruyanti, A., and Hafid, A. F. (2018). The activity of *Sterculia quadrifida* R.Br stembark against hepatitis C virus. *Proceedings of BROMO Conference* (106–110). Surabaya, SCITEPRESS - Science and Technology Publications.
- Susanto, F. H. (2019). Potential antibacterial and anti radical activity fractions of Faloak stem bark (*Sterculia quadrifida* R.Br). *Pharmacy and Pharmacology Magazine*, 23(1), 25–28.
- Tenda, P. E., Hilaria, M., and Wijaya, H. (2019). Antioxidant activities and quality test of instant Faloak (*Sterculia quadrifida* R.Br.) from East Nusa Tenggara with added ginger (*Zingibera officinale* Roch). *International Journal of Advancement in Life Sciences Research*, 2(4), 15–20. <http://www.ijalsr.org/index.php/journal/article/view/68>
- Tenda, P. E., Lenggu, M. Y., and Ngale, M. S. (2017). Antibacterial activity test of ethanol extract of Faloak tree skin (*Sterculia* sp.) on *Staphylococcus aureus* bacteria. *Health Info Journal*, 15(1), 227–239.

- Winanta, A., Hertiani, T., Purwantiningsih, and Siswadi. (2019). In vivo immunomodulatory activity of faloak bark extract (*Sterculia quadrifida* R.Br). *Pakistan Journal of Biological Sciences*, 22(12), 590–596.
- Yuliani, N. N., Sambara, J., and Setyarini, Y. (2016). Antipyretic effect test of ethanol extract of Faloak (*Sterculia* sp.) bark on male white mice (*Mus musculus*) induced by DPT-HB vaccine. *Health Info Journal*, 14(2), 1206–1226.



© 2022 by the authors. Submitted for possible open access publication under the terms and conditions of the Creative Commons Attribution-ShareAlike 4.0 International (CC BY-SA 4.0) license (<https://creativecommons.org/licenses/by-sa/4.0/>)



Pengaruh Metode Ekstraksi Terhadap Kadar Total Fenol dan Total Flavonoid Ekstrak Etanol Daun Insulin (*Smallanthus sonchifolius*) serta Aktivitas Antibakteri Terhadap *Staphylococcus aureus*

Chintiana Nindya Putri^{1*}, Muhammad Ryan Radix Rahardhian² dan Dewi Ramonah²

¹Program Studi Farmasi, Fakultas Kedokteran, Universitas Islam Sultan Agung, Jl.Kaligawe Raya Km.4, Semarang, Indonesia, 50112.

²Program Studi Farmasi, Sekolah Tinggi Ilmu Farmasi Yayasan Pharmasi, Jl.Letjen Sarwo Edie Wibowo Km.1 Plamongan Sari, Semarang, Indonesia, 50192.

*email korespondensi : cnindyaputri@gmail.com

Received 03 August 2020, Accepted 31 December 2021, Published 15 March 2022

Abstrak: Fenomena resistensi antibiotik menjadi permasalahan baru dalam terapi infeksi, sehingga mendorong dilakukannya penemuan produk baru berbasis bahan alam. Daun insulin merupakan bahan alam yang berpotensi sebagai antimikroba karena mengandung metabolit sekunder seperti fenolik dan flavonoid. Jumlah kandungan senyawa tersebut dipengaruhi oleh beberapa faktor diantaranya adalah metode ekstraksi. Penelitian ini bertujuan mengetahui pengaruh perbedaan metode ekstraksi maserasi dan digesti terhadap kadar total fenolik dan flavonoid, serta aktivitas penghambatan bakteri *Staphylococcus aureus* dari ekstrak etanol daun insulin 5%,10%,15%. Pada penelitian ini penentuan kadar fenolik dan flavonoid menggunakan spektrofotometri UV-Vis, sedangkan uji aktivitas antibakteri terhadap *Staphylococcus aureus* ATCC 2018 menggunakan difusi agar. Hasil penelitian diperoleh data bahwa kadar flavonoid dan fenolik ekstrak daun insulin yang diekstraksi dengan maserasi lebih besar dibandingkan digesti yaitu sebesar 40,2 mg GAE/g, sedangkan pada metode digesti hanya 8,12 mg GAE/g untuk kadar fenolik. Kandungan total flavonoid ekstrak dari metode maserasi sebanyak 28,42 mg QE/g, sedangkan pada metode digesti sebanyak 11,52 mg QE/g. Pada pengujian antibakteri terhadap *Staphylococcus aureus* ATCC 2018 diperoleh hasil bahwa ekstraksi dengan maserasi memiliki diameter daya hambat lebih besar dibandingkan digesti.

Kata kunci: daun insulin; *Staphylococcus aureus*; total fenolik; total flavonoid

Abstract. Effect of Extraction Methods for Total Phenolic Content, Total Flavonoid Content and Antibacterial Activity of Etanolic Extract Insulin Leave (*Smallanthus Sonchifolius*). The phenomenon of antibiotic resistance has become a new problem in infection therapy, thus encouraging the discovery of new products based on natural ingredients. Insulin leaves are natural ingredients that have potential as antimicrobials because contain phytochemicals such as phenolics and flavonoids. The amount of content is influenced by several factors including the extraction method. This study aimed to determine the effect of different maceration and digestion extraction methods on total phenolic and flavonoid levels, as well as the inhibitory activity of *Staphylococcus aureus* from ethanol extract of insulin leaves 5%, 10%, 15%. The result showed the number of phenolic compounds extracted by maceration (40,2 mg GAE/g) was significantly higher than those extracted by digestion (8,12 mg GAE/g). The total flavonoid compounds (28,42 mg QE/g)

were significantly double in maceration than those in digestion (28,42 mg QE/g). Besides, the antibacterial activity of *Staphylococcus aureus* ATCC 2018 showed the higher inhibition on maceration extraction.

Keywords: insulin leaf; *Staphylococcus aureus*; total phenolic content; total flavonoid content

1. Pendahuluan

Infeksi adalah penyakit yang diakibatkan oleh masuknya suatu mikroorganisme patogen pada jaringan tubuh. Salah satu mikroorganisme yang dapat menyebabkan infeksi yaitu bakteri *Staphylococcus aureus*. *Staphylococcus aureus*, merupakan salah satu patogen infeksius yang menyebar luas dan telah menjadi ancaman kesehatan yang mengkhawatirkan di seluruh dunia, dan *Staphylococcus aureus* baru-baru ini dikelompokkan sebagai patogen II tingkat tinggi oleh World Health Organization (WHO) (Gatadi *et al.*, 2019).

Antibiotik mempunyai peranan penting yang diharapkan mampu mengeliminasi bakteri penyebab infeksi, namun munculnya resistensi terhadap antibiotik yang ada, menjadikannya sebagai permasalahan baru dalam terapi infeksi, sehingga perlu dilakukannya pengembangan obat baru berbasis bahan alam untuk mengatasi permasalahan tersebut. Sumber bahan alam seperti tanaman berpotensi dijadikan sebagai bahan baku untuk pengembangan obat baru karena adanya kandungan fitokimia yang terdapat dalam suatu tanaman memiliki berbagai aktivitas farmakologi seperti antibakteri, selain itu antibakteri dari bahan alam juga diharapkan mampu meminimalisir efek samping dari antibiotik kimia.

Metode ekstraksi merupakan salah satu faktor yang berpengaruh terhadap kandungan senyawa bioaktif dalam ekstrak karena secara langsung berpengaruh pada proses ekstraksi senyawa fitokimia dalam tanaman. Perbedaan metode ekstraksi juga dapat mengakibatkan adanya interaksi antara pelarut dan senyawa terlarut dengan sifat polaritas yang sama, dimana sifat polaritas senyawa fitokimia yang sama dengan pelarut akan terjadi interaksi tarik menarik (Yabalak *et al.*, 2020). Hal ini juga sama seperti yang diungkapkan oleh (Widyaningrum, 2020) yang melaporkan bahwa perbedaan metode ekstraksi akan menghasilkan kandungan senyawa yang berbeda karena terkait dengan sifat fisika kimia golongan senyawa fitokimia. Menurut Nurkhasanah & Rahardhian (2015) bahan alam yang memiliki kandungan fenolik dan flavonoid dapat dideterminasi *total phenolic content* menggunakan reagen *folin-ciocalteu* dan *Total Flavonoid Content* menggunakan reagen $AlCl_3$.

Daun insulin atau yakon bersifat antimikroba, antifungi, antioksidan dan antidiabetik (Joung *et al.*, 2010). Penelitian Hegde *et al.*, (2014) melaporkan bahwa hasil skrining fitokimia ekstrak metanol daun insulin menunjukkan adanya kandungan senyawa karbohidrat,

triterpenoid, protein, alkaloid, tanin, saponin, flavonoid dan steroid serta memiliki aktivitas antibakteri yang mampu menghambat bakteri gram positif (*Bacillus megaterium*, *Micrococcus leuteus*, *Staphylococcus aureus* dan *Staphylococcus lactis*) dan bakteri gram negatif (*P.aeruginosa*, *Escherichia coli*, *Enterobacter aerogenes*, *Klebsiella pneumoniae* dan *Salmonella typhi*). Pada penelitian Saputri (2018) membuktikan bahwa ekstrak etanol daun insulin konsentrasi 10% memiliki aktivitas antibakteri terhadap *Staphylococcus aureus* dan *P. aeruginosa*, sedangkan pada penelitian Ramonah *et al.*, (2020) menyebutkan bahwa daun insulin dengan metode ekstraksi perkolasi memiliki kandungan fenolik dan flavonoid yang memiliki potensi sebagai antibakteri terhadap *Staphylococcus aureus*. Dari penelitian sebelumnya sudah cukup banyak penelitian tentang daun insulin di bidang mikrobiologi khususnya antibakteri, namun belum ada penelitian tentang pengaruh metode ekstraksi terhadap kandungan fenolik total, flavonoid total dan aktivitas antibakteri pada *Staphylococcus aureus*. Berdasarkan alasan tersebut, maka tujuan penelitian ini adalah untuk mengetahui pengaruh metode ekstraksi dingin (maserasi) dan metode ekstraksi panas (digesti) terhadap kandungan kandungan total fenolik, total flavonoid dan aktivitas antibakteri dari ekstrak etanol daun insulin.

2. Bahan dan Metode

2.1. Bahan

Daun insulin diperoleh dari Kota Semarang, HCl, aquadest, FeCl₃, serbuk Mg, CH₃COONa anhidrat, reagen stiasny, reagen mayer, reagen dragendorff, H₂SO₄, plat silica gel 60 F₂₄₅, n-butanol, uap ammonia, etil asetat, AlCl₃, metanol, kloroform, anisaldehyd-asam sulfat, n-heksan, asam galat (Sigma Aldrich), Folin Ciocalteu (Sigma Aldrich), NaCO₃ (Merck), Quercetin ≥95% (Sigma Aldrich), dimetilsulfoksida (Sigma Aldrich), *Nutrient Broth* (Sigma Aldrich), *Mannitol Salt Agar* (Sigma Aldrich), Siprofloksasin, bakteri *Staphylococcus aureus* ATCC 2018. Alat yang digunakan pada penelitian ini adalah rotary evaporator (Heidolph), pipet volume (pyrex), mikropipet (Socorex), *moisture analyzer* (Shimadzu), waterbath (Memmert), LAL, spektrofotometer UV-Vis (Thermo scientific), alat gelas (pyrex).

2.2. Metode

2.2.1. Preparasi sampel

Serbuk simplisia daun insulin sebanyak 100 gram diekstraksi dengan dua metode, yakni maserasi dan digesti. Maserasi dilakukan dengan merendam serbuk menggunakan etanol 96% 1000 mL dengan perbandingan 1:10 selama 3 x 24 jam. Maserat kemudian disaring. Digesti dilakukan dengan merebus serbuk simplisia diatas *hot plate* pada suhu 40-50°C selama 3 jam, disaring hingga diperoleh ekstrak cair. Ekstrak cair dari masing-masing metode ekstraksi lalu diuapkan diatas *rotary evaporator* (Heidolph®, Germany) hingga diperoleh ekstrak kental.

2.2.2. Skrining fitokimia

Skrining fitokimia dengan metode (Savitri *et al.*, 2020) dengan modifikasi. Sampel ekstrak etanol daun insulin 30 mg dilarutkan dalam etanol 3 ml hingga larut sempurna, yang selanjutnya digunakan sebagai sampel pengujian skrining fitokimia dengan prosedur sebagai berikut:

- Flavonoid

Sampel ditambahkan serbuk Mg dan 1 mL HCl, terbentuk warna merah, kuning/jingga menunjukkan positif flavonoid.

- Polifenol

Sampel ditambahkan FeCl_3 , positif polifenol berwarna biru/hijau kehitaman.

- Tanin

Sampel dilarutkan dengan garam gelatin, terbentuknya endapan putih kekuningan menunjukkan sampel positif tanin.

- Alkaloid

Sampel ditambah HCl dan aquades, dipanaskan dan dibagi 2 filtrat, filtrat 1 direaksikan dengan reagen mayer membentuk endapan putih kekuningan, filtrat 2 ditambah reagen dragendorff terbentuk endapan merah bata menunjukan positif alkaloid.

- Saponin

Sampel dimasukkan kedalam tabung reaksi, ditambahkan 10 ml aquadest. Dikocok kuat selama 10 detik. Reaksi positif jika terbentuk buih selama 10 menit setinggi 1-3 cm.

- Steroid / triterpenoid

Sampel ditambahkan kloroform, dan disaring, filtrat ditambahkan CH_3COOH anhidrat, dipanaskan. Dinginkan tambahkan H_2SO_4 , terbentuk warna hijau mengandung steroid dan warna jingga/merah mengandung triterpenoid.

2.2.3. Kromatografi Lapis Tipis (KLT)

Sampel ditetaskan langsung pada lempeng KLT, kemudian dilakukan identifikasi kandungan senyawa menggunakan fase gerak dengan prosedur sebagai berikut:

- Flavonoid

Fase gerak n-butanol: asam asetat: air (4:1:5), lalu lempeng KLT diletakkan diatas uap amoniak. Hasil menunjukkan adanya flavonoid apabila terbentuk noda berwarna kuning setelah perlakuan penambahan uap amoniak.

- Tanin

Etil asetat: metanol: air (100:13,5:10) dan penampak bercak FeCl_3 , menunjukkan adanya tanin apabila terbentuk bercak hijau kehitaman.

- Alkaloid

Etil asetat: metanol: air (6:4:2) dan penampak bercak reagen dragendorff, menunjukkan adanya alkaloid apabila terbentuk warna coklat.

- Saponin

Kloroform: metanol: air (64:50:10) dan penampak bercak anisaldehyd-asam sulfat kemudian dipanaskan pada hot plate selama 5-10 menit pada suhu 100°C, menunjukkan adanya kandungan saponin apabila terbentuk warna kuning, hijau, merah, biru tua, ungu, kuning kecoklatan.

- Steroid / triterpenoid

N-heksan: etil asetat (17:3) dan penampak bercak anisaldehyd-asam sulfat. Lempeng KLT dipanaskan pada hot plate selama 5-10 menit pada suhu 100°C. Hasil positif steroid bila terbentuk warna ungu dan hasil positif triterpenoid bila terbentuk warna biru.

2.2.4. Penentuan kandungan *Total phenolic contents* (TPC)

Prosedur pada penentuan kandungan total fenolik dari ekstrak daun insulin mengacu pada prosedur (Vongsak *et al.*, 2013) yang telah dimodifikasi. Adapun tahapannya sebagai berikut:

- Pembuatan larutan standar asam galat

Asam galat sebanyak 50,0 mg dilarutkan dengan aquadest sampai volume 50,0 ml. Larutan induk 1000 µg/ml yang diperoleh, kemudian diencerkan untuk membuat seri konsentrasi 20-100 µg/ml, dengan interval 20 µg/ml.

- Penentuan kandungan fenolik total

Larutan standar atau sampel diambil 1,0 ml dimasukkan tabung reaksi ditambah 4,5 ml *Folin Ciocalteu* 10 % ditambah 4,5 ml Na₂CO₃ 7,5%, homogenkan. Diinkubasi 30 menit, dibaca pada λ 760 nm menggunakan Spektrofotometri UV-Vis (Shimadzu®) tipe 1240.

2.2.5. Penentuan kandungan *Total Flavonoid Contents* (TFC)

Prosedur pada penentuan kandungan total flavonoid dari ekstrak daun insulin mengacu pada prosedur (Chang *et al.*, 2002) yang telah dimodifikasi dengan tahapan-tahapan sebagai berikut:

- Pembuatan larutan standar Kuersetin

Kuersetin sebanyak 50,0 mg dilarutkan dengan aquades sampai volume 50,0 ml. Larutan induk 1000 µg/ml yang diperoleh, kemudian diencerkan untuk membuat seri konsentrasi 20-100 µg/ml, dengan interval 20 µg/ml.

- Penentuan Kandungan Flavonoid Total

Larutan standar atau sampel diambil 1,0 ml dimasukkan tabung reaksi ditambah 3 ml etanol ditambah 0,2 ml AlCl_3 10%, ditambah 0,2 ml CH_3COONa anhidrat 20%, ditambah 5,6 ml aquadest, homogenkan. Diinkubasi 30 menit pada λ 420 nm menggunakan Spektrofotometri UV-Vis (Shimadzu®) tipe 1240.

2.2.6. Aktivitas antibakteri

Pengujian aktivitas antibakteri ekstrak daun insulin dilakukan menurut metode yang telah dilakukan oleh (Ngajow *et al.*, 2013) yaitu dengan metode *disc diffusion*, dengan tahapan sebagai berikut:

- Pembuatan media pengujian

Media MSA (Mannitol Salt Agar) sebanyak 11,1gram dilarutkan kedalam 100 ml akuades demineralisasi menggunakan erlenmeyer. Dihomogenkan diatas penangas air sampai mendidih. Media cair yang sudah homogen, kemudian disterilkan dengan autoklaf pada suhu 121°C selama 15 menit.

- Pembuatan suspensi bakteri uji

Kultur bakteri *Staphylococcus aureus* ATCC 2018 diambil satu ose, dimasukkan dalam media cair Nutrient Broth (NB), campur homogen dan diinkubasi 1x24 jam pada suhu 37°C . Lalu diukur serapannya dengan spektrofotometer UV pada panjang gelombang 625 nm yang disetarakan dengan larutan standar $\frac{1}{2}$ Mc. Farland (biakan cair yang memiliki kekeruhan setara dengan larutan $\frac{1}{2}$ Mc. Farland yang mempunyai populasi 1×10^8 CFU/mL).

- Pembuatan kontrol positif siprofloksasin

Serbuk siprofloksasin ditimbang sebanyak 50 mg dan dimasukkan ke labu takar 10 ml, lalu dilarutkan dalam 10 ml aquades steril. Larutan tersebut dipipet sebanyak 1,0 ml dan dimasukkan ke dalam labu takar 100 ml, kemudian dicukupkan dengan aquadest steril lagi sampai volume 100 ml lalu digojog sampai homogen (konsentrasi 0,005%).

- Uji aktivitas antibakteri

Media MSA (*Mannitol Salt Agar*) sebanyak 10 mL dimasukkan ke dalam cawan petri lalu biarkan memadat sebagai lapisan pertama. *Cylinder cup* kemudian diletakkan di atas lapisan pertama yang telah memadat, dan dimasukkan suspensi bakteri sebanyak 0,5 μL kedalam 15 mL media MSA cair, dihomogenkan dan dituangkan secara aseptis diatas lapisan pertama, ditunggu hingga memadat. Ekstrak daun insulin yang digunakan yaitu konsentrasi 5%, 10% dan 15%, kontrol negatif *Dimethyl sulfoxide* (DMSO), dan kontrol positif Siprofloksasin 0,005% sebanyak 50 μL kedalam lubang *cylinder cup*. Inkubasi selama 24 jam pada suhu 37°C , kemudian dilakukan pengukuran diameter zona hambat.

2.2.7. Analisis data

Pengukuran flavonoid total dan fenolik total dilakukan dengan analisis data terlebih dahulu menggunakan kurva standar, regresi linier $y = bx + a$, Dimana y adalah absorbansi dan x adalah konsentrasi dari larutan standar. Selanjutnya dihitung kandungan fenolik total (mg GAE/g ekstrak) dan flavonoid total (mg QE/g ekstrak) menggunakan Persamaan 1.

$$\text{fenolik total atau Flavonoid Total} = \frac{C \times V}{m} \times FP$$

Persamaan 1. Perhitungan kadar flavonoid total atau fenolik total. Keterangan: C = konsentrasi ekstrak (mg/L), V = volume sampel (L), FP = faktor pengenceran dan m = bobot sampel (g).

Pengukuran antibakteri, dilakukan dengan mengukur diameter zona bening menggunakan jangka sorong. Seluruh data dari kadar total fenolik, total flavonoid dan diameter hambat dilakukan analisis dengan SPSS menggunakan *software* IBM SPSS Statistic 23, USA. Langkah awal analisis SPSS adalah uji normalitas dengan Kolmogorov-Smirnov dan uji homogenitas untuk melihat data terdistribusi normal dan homogen, selanjutnya adanya perbedaan pada masing-masing konsentrasi ekstrak dilihat dari hasil uji *Post Hoc* dengan nilai signifikannya (Sig) kurang dari 0,05. Seluruh data pengujian juga dilakukan uji korelasi *pearson* ($p > 0,05$) untuk mengetahui hubungan kadar fenolik dan flavonoid terhadap aktivitas antibakteri.

Hasil analisis SPSS menggunakan uji *Post Hoc* menunjukkan adanya perbedaan yang signifikan antar kelompok yaitu metode maserasi dan digesti terhadap kandungan total fenolik, total flavonoid dan aktivitas antibakteri, begitu pula dengan hasil analisis korelasi *pearson* yang menunjukkan adanya korelasi antara kandungan fenolik dan flavonoid dalam ekstrak etanol daun insulin terhadap daya hambat bakteri *Staphylococcus aureus* ATCC 2018. Hal ini menunjukkan bahwa adanya senyawa fenolik dan flavonoid memberikan kontribusi yang tinggi terhadap aktivitas antibakteri ekstrak etanol daun insulin.

3. Hasil dan Pembahasan

3.1. Skrining fitokimia dan KLT

Penelitian ini, dilakukan ekstraksi daun insulin dengan dua metode yang berbeda yakni secara maserasi (cara dingin) dan digesti (cara panas) menggunakan pelarut etanol. Alasan pemilihan etanol sebagai pelarut karena pelarut etanol dapat menyari berbagai metabolit sekunder seperti senyawa flavonoid, tanin, alkaloid, saponin, steroid/triterpenoid pada daun insulin. Pada penelitian lain menyebutkan bahwa etanol dapat menyari komponen aktif dari tanaman diantaranya tanin, polifenol, polyacetylene, flavonol, terpenoid, steroid dan alkaloid (Tiwari *et al.*, 2011). Banyaknya gugus hidroksil pada senyawa fenol dan flavonoid yang cenderung lebih mudah berikatan dengan etanol yang juga memiliki gugus hidroksil (Hasim

et al., 2016), sehingga pelarut etanol tepat digunakan untuk menyari ekstrak daun insulin yang mengandung senyawa tersebut. Selanjutnya, ekstrak etanol daun insulin yang diperoleh dari masing-masing metode ekstraksi dilakukan skrining fitokimia dan KLT sebagai langkah awal untuk mengidentifikasi kandungan senyawa dalam ekstrak etanol daun insulin yang meliputi uji polifenol, uji flavonoid, uji alkaloid, uji saponin dan uji steroid atau triterpenoid. Hasil skrining fitokimia dan KLT ekstrak etanol daun insulin dapat dilihat pada Tabel 1.

Hasil yang disajikan pada Tabel 1, menunjukkan bahwa kedua metode ekstraksi baik maserasi maupun digesti mampu menarik metabolit sekunder dalam daun insulin, sehingga hasil skrining fitokimia ekstrak etanol daun insulin menunjukkan adanya senyawa fitokimia seperti flavonoid, tanin, alkaloid, saponin dan steroid/triterpenoid pada masing-masing ekstrak dari metode ekstraksi yang berbeda.

Tabel 1. Skrining fitokimia dan uji kromatografi lapis tipis ekstrak daun insulin. Keterangan: terbentuk warna/endapan sesuai literatur (+) dan tidak terbentuk warna/endapan sesuai literatur (-).

Golongan Senyawa	Maserasi			Digesti		
	Skrining Fitokimia	Nilai Rf	Ket.	Skrining Fitokimia	Nilai Rf	Ket.
Flavonoid	+	0,49	+	+	0,44	+
Tanin	+	0,83	+	+	0,89	+
Alkaloid		0,64	+		0,59	+
- Mayer	+			+		
- Dragendorff	+			+		
Saponin	+	0,43	+	+	0,45	+
Steroid	+	0	+	+	0	+

3.2. Total Phenolic Content (TPC)

Determinasi TPC dianalisis dengan metode kolorimetri menggunakan reagen *Folin Ciocalteu*. Reagen *Folin Ciocalteu* digunakan karena senyawa fenolik dapat bereaksi dengan *Folin Ciocalteu* membentuk larutan berwarna yang dapat diukur absorbansinya. Prinsipnya adalah terbentuknya senyawa kompleks berwarna biru yang dapat diukur pada panjang gelombang maksimal hasil penelitian adalah 765 nm. Semakin besar konsentrasi senyawa fenolik maka semakin banyak ion fenolat yang akan mereduksi asam heteropoli (fosfomolibdat-phosphotungstate) menjadi kompleks molibdenum-tungsten sehingga warna biru yang dihasilkan semakin pekat.

Penentuan kandungan total fenolik diperoleh hasil bahwa kandungan fenolik total terbesar terdapat pada ekstrak dengan metode maserasi ($40,25 \pm 2,13$ mg GAE/g ekstrak) dibanding digesti yaitu ($8,12 \pm 0,50$ mg GAE/g ekstrak), adapun kadar TPC dapat dilihat pada Tabel 2. Hasil penelitian membuktikan bahwa dengan adanya panas pada metode ekstraksi secara digesti mengakibatkan kandungan fenolik total dari ekstrak daun insulin menurun.

Penurunan ini kemungkinan terjadi karena umumnya panas memberikan efek destruktif pada senyawa fenolik yang bersifat sangat tidak stabil (Safitri *et al.*, 2018). Hal ini juga sesuai dengan penelitian (Nuri *et al.*, 2020) yang menyebutkan bahwa kandungan total fenolik pada ekstrak yang diperoleh dengan maserasi lebih besar dibandingkan dengan metode panas seperti infusa ($67,61 \text{ mg GAE/g} \geq 38,400 \text{ mg GAE/g}$).

3.3. Total Flavonoid Content (TFC)

Pengukuran kadar flavonoid total dilakukan penambahan AlCl_3 . Prinsip dari metode ini adalah AlCl_3 membentuk kompleks asam yang stabil dengan C-4 gugus keto, lalu dengan C3 atau C5 gugus hidroksil dari flavon dan flavonol. Selain itu AlCl_3 juga akan membentuk kompleks asam yang labil dengan gugus ortodihidroksi pada cincin A atau B dari flavonoid (Chang *et al.*, 2002). Adapun penambahan Natrium asetat untuk mempertahankan panjang gelombang pada daerah visible (tampak).

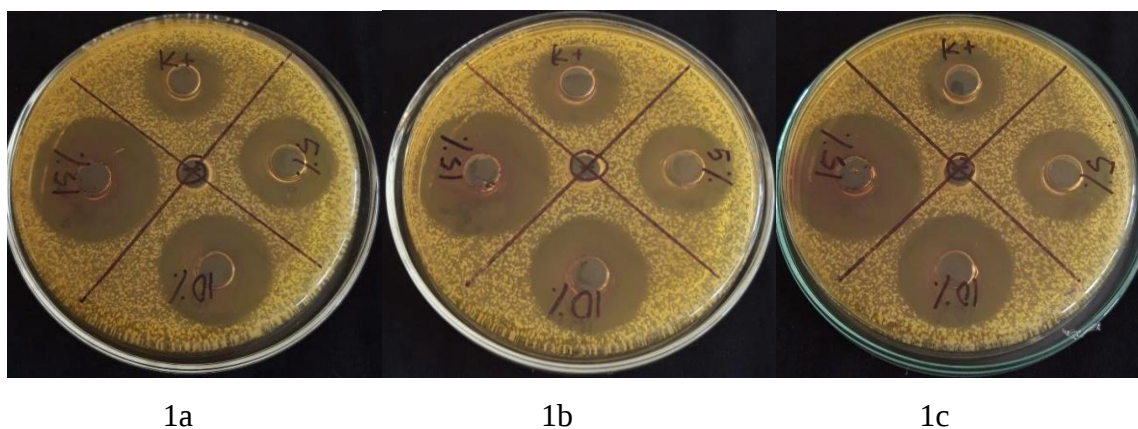
Data Tabel 2 menunjukkan bahwa kadar flavonoid total pada metode maserasi ($28,42 \pm 4,06 \text{ mg QE/g}$ ekstrak) lebih besar dibandingkan metode digesti ($11,52 \pm 0,24 \text{ mg QE/g}$ ekstrak). Hasil ini sesuai dengan penelitian sebelumnya yang melaporkan bahwa ekstrak yang diperoleh dengan cara maserasi memiliki kandungan total flavonoid yang lebih besar dibandingkan ekstrak yang diperoleh dengan cara metode panas seperti infusa (Nuri *et al.*, 2020). Hal ini disebabkan karena proses ekstraksi secara digesti merupakan metode ekstraksi panas dengan memanaskan sampel secara langsung pada suhu tertentu, sehingga kemungkinan senyawa flavonoid dalam daun insulin rusak ketika pemanasan, atau bisa diakibatkan dari metode ekstraksi digesti yang kurang dapat menarik senyawa flavonoid secara maksimal pada daun insulin.

3.4. Uji aktivitas antibakteri

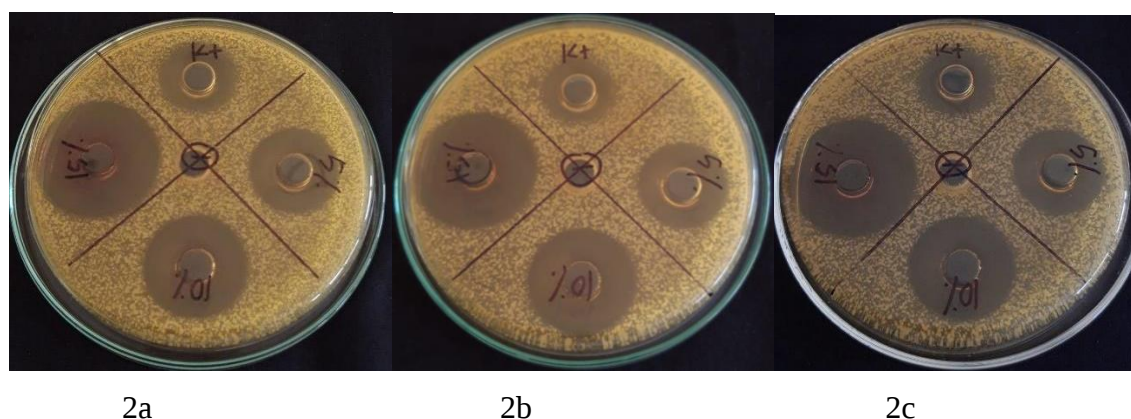
Pertumbuhan mikroorganisme terbagi menjadi 4 macam yaitu fase lag (adaptasi), log (exponential), stasioner, dan kematian. Selama fase lag bakteri mulai menyesuaikan diri pada lingkungan sehingga belum mengalami pertumbuhan. Pada fase log bakteri mulai mengalami peningkatan pertumbuhan cukup pesat dengan cara membelah diri. Fase stasioner merupakan fase dimana pertumbuhan konstan, dan terakhir merupakan fase kematian bakteri. Ekstrak Daun insulin memiliki aktivitas antibakteri pada bakteri *Staphylococcus aureus* ATCC 2018. Hasil uji aktivitas antibakteri ekstrak etanol daun insulin dengan metode maserasi disajikan pada Tabel 2 dan Gambar 1, sedangkan dengan metode digesti disajikan pada Table 2 dan Gambar 2.

Hasil penelitian menunjukkan perbedaan aktivitas antibakteri dengan varian konsentrasi dimana hal ini berbanding lurus dengan meningkatnya konsentrasi ekstrak. Faktor-faktor yang mempengaruhi perbedaan diameter hambatan pertumbuhan bakteri antara lain perbedaan

konsentrasi yang menunjukkan besarnya kandungan zat aktif antibakteri yang dimiliki oleh ekstrak etanol daun insulin, perbedaan volume yang dimasukkan dalam sumuran, kecepatan difusi zat aktif dalam media agar (Januarti *et al.*, 2019).



Gambar 1. Hasil uji aktivitas antibakteri K⁺ (siprofloksasin), ekstrak etanol daun insulin 5%, 10%,15% dari metode maserasi.



Gambar 2. Hasil uji aktivitas antibakteri K⁺ (siprofloksasin), ekstrak etanol daun insulin 5%, 10%,15% dari metode digesti.

Aktivitas antibakteri ekstrak daun insulin tertinggi pada konsentrasi 15% dengan rerata daya hambat sebesar $26,50 \text{ mm} \pm 0,01 \text{ mm}$ untuk maserasi dan $24,51 \text{ mm} \pm 0,01$ untuk digesti, sedangkan pada kontrol yaitu siprofloksasin dimana daya hambat tersebut melebihi kontrol positifnya siprofloksasin sebesar $17,56 \pm 0,01 \text{ mm}$. Kekuatan antibakteri dibagi atas daerah hambatan 20 mm atau lebih berarti sangat kuat, daerah hambatan 10 – 20 mm berarti kuat, 5 – 10 mm berarti sedang, dan daerah hambatan < 5 mm lemah (Ngajow *et al.*, 2013). Hasil penelitian yang diperoleh, diketahui bahwa ekstrak etanol daun insulin memiliki aktivitas antibakteri yang kuat terhadap bakteri *Staphylococcus aureus*, karena rata - rata diameter berada di kisaran 10 – 20 mm. Adanya aktivitas antibakteri pada ekstrak daun insulin, kemungkinan dikarenakan adanya kandungan senyawa alkaloid, fenolik, flavonoid, tanin, saponin dan steroid didalamnya.

Fenol bekerja dengan cara mendenaturasi protein yang dapat menyebabkan aktivitas metabolisme ini akan mengakibatkan kematian sel bakteri (Sari *et al.*, 2017). Mekanisme kerja flavonoid sebagai antibakteri adalah membentuk senyawa kompleks dengan protein ekstraseluler dan terlarut sehingga dapat merusak membran sel bakteri dan diikuti dengan keluarnya senyawa intraseluler (Maulana *et al.*, 2020). Dalam penelitian lain menjelaskan bahwa gugus hidroksil yang terdapat pada struktur senyawa flavonoid menyebabkan perubahan komponen organik dan transport nutrisi yang akhirnya akan mengakibatkan timbulnya efek toksik terhadap bakteri (Fitriah *et al.*, 2017).

Tanin memiliki aktivitas antibakteri yang berhubungan dengan kemampuannya untuk menginaktifkan adhesin sel mikroba juga menginaktifkan enzim, dan mengganggu transport protein pada lapisan dalam sel (Ngajow *et al.*, 2013). Saponin memiliki mekanisme kerja sebagai antibakteri dengan menurunkan tegangan permukaan sehingga mengakibatkan naiknya permeabilitas atau kebocoran sel dan mengakibatkan senyawa intraseluler keluar, sedangkan mekanisme kerja alkaloid sebagai antibakteri melalui penghambatan sintesis dinding sel yang akan menyebabkan lisis pada sel sehingga terjadi kematian sel (Trisia *et al.*, 2018). Antibakteri senyawa steroid berhubungan dengan membran lipid dan sensitivitas terhadap komponen steroid yang menyebabkan kebocoran pada liposom menyebabkan integritas membran menurun serta morfologi membran sel berubah yang menyebabkan sel rapuh dan lisis (Sari *et al.*, 2017). Hasil pengukuran kandungan total flavonoid, fenolik dan aktivitas antibakteri dapat dilihat pada Tabel 2.

Tabel 2. Data uji kadar total fenolik, total flavonoid dan diameter daya hambat antibakteri *S.aureus* ATCC 2018 dari ekstrak etanol daun insulin.

Ekstraksi	Rep.	Determinasi		Antibakteri (mm)				
		TFC (mgQE /g)	TPC (mgGAE /g)	5%	10%	15%	+ 0,05% (Sipro- flokasin)	- DMSO
Maserasi	1	26,20	39,75	15,25	21,35	26,51	17,55	0
	2	33,11	42,57	15,25	21,28	26,50	17,55	0
	3	25,96	38,41	15,24	21,35	26,50	17,57	0
	X±SD	28,42± 4,06	40,25± 2,13	15,25± 0,01	21,33 ± 0,04	26,50 ± 0,01	17,56± 0,01	0±0,00
Digesti	1	11,64	7,54	14,51	19,62	24,50	17,53	0
	2	11,67	8,42	14,53	19,61	24,51	17,54	0
	3	11,24	8,39	14,52	19,61	24,52	17,57	0
	X±SD	11,52± 0,24	8,12± 0,50	14,52 ± 0,01	19,61 ± 0,01	24,51± 0,01	17,55 ± 0,02	0±0,00

4. Kesimpulan

Kesimpulan yang diperoleh dari penelitian ini adalah adanya pengaruh metode ekstraksi tidak memberikan pengaruh terhadap hasil skrining fitokimia kedua ekstrak, namun kadar

fenolik, flavonoid serta aktivitas antibakteri *Staphylococcus aureus* menunjukkan hasil yang lebih besar dan lebih baik pada metode maserasi dibandingkan digesti.

Ucapan Terimakasih

Penulis mengucapkan terimakasih kepada Wening Harsanti dan Junia Ayu Rahmatika yang telah membantu penelitian ini.

Deklarasi Konflik Kepentingan

Semua penulis menyatakan tidak ada konflik kepentingan terhadap naskah ini.

Daftar Pustaka

- Chang, C. C., Yang, M. H., Wen, H. M., dan Chern, J. C. (2002). Estimation of Total Flavonoid Content in Propolis by Two Complementary Colorimetric Methods. *Journal of Food and Drug Analysis* 10(3), 3.
- Fitriah, Mappiratu, dan Prismawiryanti. (2017). Uji Aktivitas Antibakteri Ekstrak Daun Tanaman Johar (*Cassia Siamea Lamk.*) dari Beberapa Tingkat Kepolaran Pelarut. *Kovalen*, 3(3), 242–251.
- Gatadi, S., Gour, J., dan Nanduri, S. (2019). Natural product derived promising anti-MRSA drug leads: A review. *Bioorganic and Medicinal Chemistry*, 27(17), 3760–3774. <https://doi.org/10.1016/j.bmc.2019.07.023>
- Hasim, Falah, S., dan Dewi, L. K. (2016). Effect of Boiled Cassava Leaves (*Manihot esculenta Crantz*) on Total Phenolic, Flavonoid and its Antioxidant Activity. *Current Biochemistry*, 3(3), 116–127. <https://doi.org/10.29244/1-12>
- Hegde, P. L., Rao, H. A., Rao, P. N., dan Liebm, C. (2014). PLANT REVIEW A review on Insulin plant (*Costus igneus Nak*). *Pharmacognosy reviews*. 8(15). <https://doi.org/10.4103/0973-7847.125536>
- Januarti, I. B., Wijayanti, R., Wahyuningsih, S., dan Nisa, Z. (2019). Potensi Ekstrak Terpurifikasi Daun Sirih Merah (*Piper crocatum Ruiz & Pav*) Sebagai Antioksidan Dan Antibakteri. *JPSCR: Journal of Pharmaceutical Science and Clinical Research*, 4(2), 60. <https://doi.org/10.20961/jpscr.v4i2.27206>
- Joung, H., yeul Kwon, D., gi Choi, J., Young Shin, D., Sil Chun, S., Beob Yu, Y., dan Dong, W. S. (2010). Antibacterial and synergistic effects of *Smallanthus sonchifolius* leaf extracts against methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* under light intensity. *Journal of natural medicines*, 64(2). 212–215. <https://doi.org/10.1007/s11418-010-0388-7>
- Maulana, I. A., Triatmoko, B., dan Nugraha, A. S. (2020). Skrining Fitokimia dan Uji Aktivitas Antibakteri Ekstrak dan Fraksi Tanaman Senggugu (*Rotheca serrata* (L.) Steane & Mabb.) terhadap *Pseudomonas aeruginosa*. *JPSCR: Journal of Pharmaceutical Science and Clinical Research*, 5(1), 01.
- Ngajow, M., Abidjulu, J., dan Kamu, V. S. (2013). Antibacterial Effect of Matoa Stem (*Pometia pinnata*) peels Extract to *Staphylococcus aureus* Bacteria In Vitro. *Jurnal MIPA UNSRAT*, 2(November 2013), 128–132.
- Nurkhasanah, dan Rahardhian, M. R. R. (2015). Hepatoprotective Effect Of *Hibiscus sabdariffa* L Extract On 7, 12-dimethylbenz (α) antracene (dmbs) Induced Rat. In *International Journal of Biological & Medical Research* 3(1), pp. 4705–4708.
- Nuri, N., Puspitasari, E., Hidayat, M. A., Ningsih, I. Y., Triatmoko, B., dan Dianasari, D. (2020). Pengaruh Metode Ekstraksi terhadap Kadar Fenol dan Flavonoid Total, Aktivitas Antioksidan serta Antilipase Daun Jati Belanda (*Guazuma ulmifolia*). *Jurnal Sains Farmasi & Klinis*, 7(2), 143. <https://doi.org/10.25077/jsfk.7.2.143-150.2020>
- Ramonah, D., Rahardhian, M. R. R., dan Putri, C. N. (2020). Determinasi Total Flavonoid, Total Fenolik, dan Aktivitas Antibakteri Ekstrak Etanol Daun Insulin (*Smallanthus*

- sonchifolius*) Dengan Metode Perkolasi. *Media Farmasi Indonesia*, 15(1), 1585–1592.
- Saputri, A. D. S. (2018). Aktivitas Antibakteri, Antidiabetes Dan Penyembuhan Ulkus Diabetik Ekstrak Etanol Daun Insulin (*Smallanthus sonchifolius*). Tesis, Universitas Setia Budi.
- Sari, R., Muhani, M., dan Fajriaty, I. (2017). Uji Aktivitas Antibakteri Ekstrak Etanol Daun Gaharu (*Aquilaria microcarpa* Baill.) Terhadap Bakteri *Staphylococcus aureus* dan *Proteus mirabilis* Antibacterial Activity of Ethanolic Leaves Extract of Agarwood (*Aquilaria microcarpa* Baill.) Against *Staphyloco*. *Pharm Sci Res*, 4(3), 143–154.
- Savitri, G. R., Triatmoko, B., dan Nugraha, A. S. (2020). Skrining Fitokimia dan Uji Aktivitas Antibakteri Ekstrak dan Fraksi Tumbuhan Anyang-Anyang (*Elaeocarpus grandiflorus* J. E. Smith.) terhadap *Escherichia coli*. *JPSCR: Journal of Pharmaceutical Science and Clinical Research*, 5(1), 22. <https://doi.org/10.20961/jpscr.v5i1.32206>
- Tiwari, P., Kumar, B., Kaur, M., Kaur, G., dan Kaur, H. (2011). Phytochemical screening and Extraction: A Review. *Internationale Pharmaceutica Scientia*, 1(1), 98–106. <https://doi.org/10.1002/hep.29375>
- Trisia, A., Philyria, R., dan Toemon, A. N. (2018). Uji Aktivitas Antibakteri Ekstrak Etanol Daun Kalanduyung (*Guazuma ulmifolia* Lam.) Terhadap Pertumbuhan *Staphylococcus aureus* Dengan Metode Difusi Cakram (Kirby-Bauer). *Anterior Jurnal*, 17(2), 136–143. <https://doi.org/10.33084/anterior.v17i2.12>
- Vongsak, B., Sithisarn, P., Mangmool, S., Thongpraditchote, S., Wongkrajang, Y., dan Gritsanapan, W. (2013). Maximizing total phenolics, total flavonoids contents and antioxidant activity of *Moringa oleifera* leaf extract by the appropriate extraction method. *Industrial Crops and Products*, 44, 566–571.
- Widyaningrum, I. (2020). Effect of Extraction Method on Antimicrobial Activity Against *Staphylococcus aureus* of Tapak Liman (*Elephantopus scaber* L.) Leaves. *International Journal of Health & Medical Sciences*, 3(1), 105–110.
- Yabalak, E., Emire, Z., Adıgüzel, A. O., Könen Adıgüzel, S., dan Gizir, A. M. (2020). Wide-scale evaluation of *Origanum munzurense* Kit Tan & Sorger using different extraction techniques: Antioxidant capacity, chemical compounds, trace element content, total phenolic content, antibacterial activity and genotoxic effect. *Flavour and Fragrance Journal*, 35(4), 394–410. <https://doi.org/10.1002/ffj.3574>





Perbandingan Efektivitas Angiotensin Receptor Blocker (ARB) dengan Calcium Channel Blocker (CCB) Pada Pasien Penyakit Ginjal Kronis dengan Hemodialisis

Wuri Kinanti^{1*}, Tri Murti Andayani¹ dan Fredie Irijanto²

¹Program Studi Magister Farmasi Klinik, Fakultas Farmasi, Universitas Gadjah Mada, Jl. Sekip Utara, Sleman, Yogyakarta, Indonesia, 55281.

²Divisi Renal dan Dialisis, RSUP dr. Soeradji Tirtonegoro, Jl. dr. Soeradji Tirtonegoro No.1, Tegalyoso, Klaten, Indonesia, 57424.

*email korespondensi: kinantiwuri@gmail.com

Received 20 July 2021, Accepted 22 November 2021, Published 15 March 2022

Abstrak: Prevalensi pasien Penyakit Ginjal Kronis (PGK) berbanding lurus dengan peningkatan kejadian hipertensi. Penatalaksanaan hipertensi yang tepat dan efektif dibutuhkan pada kondisi PGK dalam hal pengendalian tekanan darah maupun memperlambat kejadian penyakit kardiovaskular. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui perbandingan efektivitas Angiotensin Receptor Blocker (ARB) terhadap Calcium Channel Blocker (CCB) pada pasien PGK. Penelitian observasional ini dilakukan di RS Bethesda Yogyakarta dan merupakan penelitian dengan rancangan kohort retrospektif pada pasien PGK dengan hemodialisis (HD) yang mendapatkan terapi hipertensi pada periode tahun 2014-2019. Penelitian ini melibatkan 50 pasien yang direkrut secara *total population sampling*. Kelompok penelitian terdiri dari kelompok pasien yang mendapatkan terapi. Luaran klinis yang diamati adalah kejadian tekanan darah terkontrol dan kejadian kardiovaskular dalam waktu 12 bulan sejak *index date*. Hubungan antara jenis terapi dengan luaran klinis dianalisis dengan *Chi-square* sedangkan analisis *survival* dilakukan dengan metode *Kaplan-Meier* kemudian dilanjutkan dengan *Log Rank Test*. Kelompok terapi ARB menunjukkan proporsi kejadian tekanan darah tak terkontrol dan kejadian kardiovaskular yang lebih rendah dibandingkan kelompok terapi CCB (64% vs 84%, $p=0,107$; 16% vs 24%, $p=0,48$). *Mean survival time* kejadian tekanan darah tak terkontrol maupun kejadian kardiovaskular kelompok ARB lebih lama dibandingkan kelompok CCB (HR=0,513; CI 95%=0,241-1,092; $p=0,128$; HR=0,401; CI 95%=0,081-1,987; $p=0,495$). Hasil penelitian ini menunjukkan kejadian luaran klinis maupun waktu kejadian luaran klinis tidak berbeda bermakna antara kedua kelompok terapi. Penelitian dengan jumlah sampel lebih banyak dan periode pengamatan lebih lama dibutuhkan untuk mengetahui luaran klinis lebih lanjut antara ARB dan CCB pada pasien PGK dengan hemodialisis.

Kata kunci: analisis *survival*; ARB; CCB; kardiovaskular; tekanan darah

Abstract. Comparison of Clinical Outcome Angiotensin Receptor Blocker (ARB) versus Calcium Channel Blocker (CCB) in Chronic Kidney Disease Patient with Hemodialysis.

The prevalence of patients with chronic kidney disease (CKD) is directly proportional to the increase in the hypertension incidence. Appropriate and effective management of hypertension is needed in CKD conditions, namely in terms of controlling blood pressure and slowing the incidence of cardiovascular disease. This study aimed to compare the effectiveness of ARB to CCB in CKD patients. This observational study was conducted at Bethesda Hospital Yogyakarta. This was a retrospective cohort study design in CKD patients on hemodialysis (HD) who received hypertension therapy in 2014-2019. This study involved 50 patients who recruited by total population sampling. The research group was divided into two which are the group who received ARB and CCB. The clinical outcomes observed were

controlled blood pressure and cardiovascular events. The relationship between the type of therapy and clinical outcome was analyzed by Chi-square, while the survival analysis used the Kaplan-Meire method and continued with the Log Rank Test. The ARB group showed a lower proportion of uncontrolled blood pressure and cardiovascular events than the CCB group. Mean survival time for uncontrolled blood pressure and cardiovascular events in the ARB group was longer than the CCB group (HR=0,513; CI 95%=0,241-1,092; p=0,128; HR=0,401; CI 95%=0,081-1,987; p=0,495). However, the results of this study showed no difference between in terms clinical outcome event and time of clinical outcome event (p>0.05). A study which involve more sufficient sample in longer period of time was necessary to conduct further investigation between ARB versus CCB in CKD patients with hemodialysis.

Keywords: survival analysis; ARB; CCB; blood pressure; cardiovascular

1. Pendahuluan

Prevalensi PGK di Indonesia tahun 2018 sebesar 3,8 permil. Angka ini mengalami peningkatan 1,8 permil dibandingkan data Riskesdas tahun 2013. Prevalensi ini terjadi lebih besar pada laki-laki (4,17 permil) dibandingkan perempuan (3,52 permil). Provinsi DIY menempati posisi ketiga teratas setelah provinsi DKI dan Bali dari 19,3% proporsi penderita PGK yang pernah atau sedang cuci darah di Indonesia (Kemenkes RI, 2018). Hipertensi masih merupakan faktor risiko kardioserebrovaskular yang paling banyak ditemui (89,1%) pada pasien PGK dengan hemodialisis di beberapa rumah sakit di DIY seperti di RS Bethesda maupun RS Panti Rapih (Pinzon *et al.*, 2019). Hipertensi merupakan salah satu etiologi maupun hal yang paling sering ditemui pada pasien dengan kondisi PGK. Hipertensi dan PGK memiliki kaitan erat dengan hubungan sebab akibat yang tumpang tindih. PGK juga cenderung mempengaruhi kinerja organ lain sehingga kondisi ini menyebabkan penyakit sistemik dimana hipertensi menjadi salah satu faktor risiko yang dapat menyebabkan kejadian penyakit kardiovaskular sebagai manifestasi klinisnya (Perlman & Heung, 2019).

Manajemen perkembangan PGK bertujuan untuk menemukan faktor-faktor yang berkaitan dengan perjalanan penyakit. Identifikasi faktor risiko kardiovaskular dapat secara langsung maupun tidak langsung mempengaruhi perkembangan PGK. Adapun strategi yang dapat dilakukan adalah menentukan gaya hidup yang meningkatkan kesehatan sistem kardiovaskular, kontrol tekanan darah dan intervensi *renin-angiotensin-aldosterone system* (RAAS) dimana penggunaan ARB menjadi rekomendasi untuk digunakan pada pasien PGK diabetik atau non-diabetik (KDIGO CKD Work Group, 2013). Di sisi lain, pola peresepan antihipertensi pada pasien gagal ginjal pada beberapa rumah sakit masih didominasi dengan penggunaan *Calcium Channel Blocker* (CCB) (Pinzon *et al.*, 2019; Prasetyo *et al.*, 2015; Widhayanti & Prasetyo, 2014).

Penggunaan ARB memberikan manfaat proteksi kardiovaskular pada pasien PGK (Xie *et al.*, 2016) sedangkan penggunaan CCB dikaitkan dengan mortalitas pada pasien PGK

dimana hal ini seperti yang dilaporkan studi-studi sebelumnya yang menyatakan peningkatan risiko kejadian kardiovaskular dengan penggunaan antagonis kalsium (Haider *et al.*, 2015). *Angiotensin receptor blocker* efektif menurunkan tekanan darah serta menurunkan kejadian kardiovaskular yaitu *left ventricular hypertrophy* (LVH) pada pasien gagal ginjal (Sinha & Agarwal, 2019). Efek amlodipin dinyatakan inferior dibandingkan dengan golongan RAAS pada kondisi proteinuria PGK, selain itu CCB juga berpotensi memperburuk edema perifer yang dapat menimbulkan masalah pada pasien dengan PGK (Pugh *et al.*, 2019). *Calcium channel blocker* menunjukkan laju kejadian gagal jantung yang lebih tinggi dibandingkan ARB pada populasi pasien dengan nefropati diabetik dan proteinuria (James *et al.*, 2013; Lewis *et al.*, 2001). Beberapa penelitian yang sudah dilakukan terkait efektivitas antihipertensi pada pasien PGK di Indonesia meliputi pengaruh antihipertensi terhadap kualitas hidup pasien (Kusumawati *et al.*, 2017) maupun perbandingan efek terapi antihipertensi terhadap penurunan tekanan darah pada pasien hemodialisis (Untari *et al.*, 2014). Belum ada penelitian yang dilakukan dengan luaran klinis kejadian tekanan darah tak terkontrol dan kejadian kardiovaskular pada pasien PGK dengan hemodialisis berdasarkan penelusuran yang dilakukan peneliti hingga waktu pelaksanaan studi. Penelitian ini bertujuan untuk mengkaji perbandingan efektivitas ARB dan CCB dalam kontrol tekanan darah dan pencegahan kejadian kardiovaskular pada pasien PGK dengan hemodialisis.

2. Bahan dan Metode

Penelitian ini merupakan observasional analitik dengan rancangan kohort retrospektif. Pengumpulan subyek dilakukan dengan menggunakan data sekunder berupa data rekam medis dan riwayat obat pasien periode 1 Januari 2014-1 Juni 2019 di RS Bethesda dengan diagnosis PGK stadium 5 yang menjalani hemodialisis dan mendapatkan terapi hipertensi serta memenuhi kriteria inklusi. Data rekam medis meliputi identitas pasien, tanggal kunjungan ke RS, diagnosis, tekanan darah sedangkan riwayat obat meliputi nama, bentuk sediaan, kekuatan serta dosis obat. Subyek diikutsertakan sebagai sampel penelitian dan diamati selama satu tahun. Variabel tergantung yang diamati berupa luaran klinis yakni tekanan darah tak terkontrol (tekanan darah $\geq 140/90$ mmHg) dan kejadian kardiovaskular. Tekanan darah target pada pasien PGK mengacu pada JNC 8 yaitu $<140/90$ mmHg (James *et al.*, 2013). Luaran klinis kejadian penyakit kardiovaskular meliputi kejadian rawat jalan dan rawat inap di RS tempat pengambilan data. Kejadian kardiovaskular yang diamati meliputi *myocardial infarction*, stroke, penyakit jantung koroner, penyakit vaskular perifer, angina, atrial fibrilasi, dan gagal jantung.

Kriteria inklusi berupa pasien dewasa >18 tahun yang mengalami PGK stadium 5 dan menjalani hemodialisis rutin di RS Bethesda dan mendapatkan terapi ARB atau CCB. Kriteria

eksklusi berupa pasien yang meninggal sebelum masa pemantauan selesai, pasien yang melakukan transplantasi ginjal saat periode pengambilan sampel, pasien yang memiliki penyakit kelainan hematologik, kanker atau yang menjalani kemoterapi, pasien yang sudah mengalami kejadian kardiovaskular sebelum rutin hemodialisis maupun sejak awal menjalani hemodialisis. Teknik pengambilan sampel dilakukan secara *total population sampling* dan didapatkan 50 pasien. Jumlah subjek yang diikutsertakan dalam penelitian terdiri dari 25 pasien pada masing-masing kelompok terapi. ARB yang digunakan pasien pada penelitian ini meliputi irbesartan, candesartan maupun valsartan sedangkan CCB yang digunakan adalah amlodipine. Pembagian kelompok berdasarkan regimen terapi hipertensi yang mengandung ARB atau CCB dan digunakan oleh pasien saat *index date*. *Index date* adalah tanggal dimana pasien mulai rutin menjalani hemodialisis dan mendapat regimen terapi yang mengandung salah satu antihipertensi. Pasien yang mendapatkan kombinasi ARB dan CCB saat *index date* dimasukkan ke dalam kelompok ARB. Periode pengamatan luaran klinis dilakukan 12 bulan sejak *index date*. Penelitian ini telah mendapatkan kelaikan etik dari *Medical and Health Research Ethics Committee (MHREC) Faculty of Medicine Universitas Gadjah Mada Dr. Sardjito General Hospital* dengan nomor protokol KE/0962/09/2020.

Analisis statistik menggunakan analisis *chi-square* sedangkan untuk analisis survival dengan *Kaplan-Meier* dan dilanjutkan dengan *Log Rank Test*. Analisis *chi-square* untuk analisis data nominal berupa hubungan penggunaan ARB dan CCB dengan tekanan darah tak terkontrol dan kejadian penyakit kardiovaskular. *Kaplan-Meier* digunakan untuk menganalisis estimasi probabilitas *survival rate* berupa waktu tekanan tidak terkontrol dan kejadian kardiovaskular pada kedua kelompok penelitian yang kemudian dibandingkan melalui *Log Rank Test* dimana terdapat perbedaan signifikan apabila $p < 0,05$. Variabel perancu berupa jenis kelamin, usia, dan komorbiditas dianalisis dengan *chi-square* dan *Log Rank Test*.

3. Hasil dan Pembahasan

3.1. Karakteristik subyek penelitian

Gambaran pasien PGK stadium 5 yang diikutsertakan dalam penelitian disajikan pada Tabel 1. Sebanyak 70% pasien berjenis kelamin laki-laki. Sebagian besar pasien berusia kurang dari 60 tahun (74%). Komorbiditas pasien dinilai dengan *Charlson Comorbidity Index (New ESRD Comorbidity Index)* dimana skor sebagian besar pasien yakni sebanyak 84% memiliki $CCI \leq 1$. Adapun jenis komorbiditas yang banyak ditemukan pada kedua kelompok penelitian adalah diabetes melitus (DM). Karakteristik jenis kelamin, usia pasien maupun skor CCI pada kedua kelompok penelitian tidak ditemukan perbedaan yang bermakna secara statistik ($p > 0,05$). Persentase pasien yang menggunakan ARB dan CCB masing-masing sebanyak 50%. Seluruh pasien pada kelompok CCB menggunakan amlodipine sedangkan

pasien pada kelompok ARB didominasi dengan penggunaan irbesartan dengan persentase sebesar 42% diikuti sebanyak 6% menggunakan candesartan dan 2% lainnya menggunakan valsartan.

Tabel 1. Karakteristik subjek penelitian pasien PGK di RS Bethesda (N=50). Pada pasien PGK stadium 5 dialisis RS Bethesda tahun 2014-2019.

Karakteristik	Total n=50 (%)	Jumlah		p-value
		ARB n=25(%)	CCB n=25 (%)	
Jenis Kelamin				
Laki-laki	35 (70)	18 (72)	17 (68)	0,758
Perempuan	15 (30)	7 (28)	8 (32)	
Usia				
<60 tahun	37 (74)	18 (72)	19 (76)	0,747
≥60 tahun	13 (26)	7 (28)	6 (24)	
Komorbiditas (CCI*)				
CCI ≤ 1	41(84)	21 (84)	20 (84)	1,0
CCI > 1	9 (16)	4 (16)	5 (16)	

3.2. Luaran klinis tekanan darah tak terkontrol dan kejadian kardiovaskular

Hipertensi seringkali sulit dikontrol pada pasien PGK stadium akhir yang menjalani hemodialisis. Peningkatan tekanan darah sering terjadi di luar unit dialisis yang dihubungkan dengan usia harapan hidup yang lebih pendek (Agarwal *et al.*, 2014). Beban penyakit kardiovaskular juga lebih besar pada populasi pasien PGK terutama pada pasien dengan hemodialisis (Tomey & Winston, 2014). Kendali hipertensi pada PGK dilakukan salah satunya dengan tujuan untuk menurunkan kejadian kardiovaskular (Pugh *et al.*, 2019).

Pengamatan telah dilakukan selama 12 bulan dan diperoleh hasil 37 pasien mengalami kejadian tekanan darah tak terkontrol dan 8 pasien mengalami kejadian kardiovaskular. Kejadian tekanan darah tak terkontrol dan kejadian kardiovaskular antara kelompok ARB dan CCB secara berturut-turut 0,64 vs 0,84 ($p=0,107$) dan 0,16 vs 0,24 ($p=0,48$). Tidak ditemukan perbedaan bermakna pada kedua luaran klinis antara kelompok ARB dan CCB secara statistik. Hasil yang ditemukan pada penelitian didukung dengan hasil penelitian lain yang menyebutkan bahwa ARB dan CCB memiliki efek terapeutic yang serupa untuk menurunkan tekanan darah pada pasien PGK (Lin *et al.*, 2017; Zhao *et al.*, 2016).

Hasil penelitian juga menunjukkan kejadian tekanan darah tak terkontrol dan kejadian kardiovaskular lebih banyak terjadi pada kelompok CCB dibandingkan pada kelompok ARB. Jumlah dan proporsi luaran klinis disajikan pada Tabel 2. Luaran klinis kejadian kardiovaskular yang ditemukan pada kelompok ARB berupa gagal jantung (2 pasien), trombotik vena dalam (1 pasien) dan *right bundle branch block* (RBBB) (1 pasien) sedangkan pada kelompok CCB berupa hipertensi emergensi (1 pasien), gagal jantung (5 pasien) dan *Non ST elevation Ischemic Infraction* (NSTEMI) (1 pasien). Gagal jantung yang ditemukan

pada penelitian berupa gagal jantung kongestif akibat penyakit jantung iskemik maupun penyakit jantung hipertensi. Sebagian besar kejadian kardiovaskular yang ditemukan pada penelitian ini serupa dengan kejadian yang dipaparkan dalam penelitian Eckardt *et al.*, (2015) yaitu kejadian arteri koroner, gagal jantung kongestif dan penyakit arteri perifer. Dalam penelitian yang sama, laju kejadian kardiovaskular dalam rentang waktu satu tahun setelah inisiasi hemodialisis dilaporkan sebesar 30,2/100 orang-tahun. Laju ini lebih tinggi dibandingkan dengan tahun kedua yang sebesar 19,4/100 orang-tahun.

Tabel 2. Frekuensi kejadian tekanan darah tidak terkontrol dan kejadian kardiovaskular berdasarkan kelompok antihipertensi pada pasien PGK stadium 5 dialisis RS Bethesda tahun 2014-2019.

Terapi Hipertensi	Jumlah Kejadian	Proporsi Kejadian	<i>p- value</i>
Kejadian Tekanan Darah Tak Terkontrol			
ARB	16	0,64	0,107
CCB	21	0,84	
Kejadian Kardiovaskular			
ARB	4	0,16	0,48
CCB	6	0,24	

Hasil analisis *survival* didapatkan *mean survival time* pada kelompok ARB menunjukkan perkiraan rata-rata kejadian tekanan darah tak terkontrol tujuh minggu lebih lama dibandingkan kelompok CCB. *Mean survival time* kedua kelompok terapi tidak menunjukkan perbedaan bermakna (*log rank*=0,139) namun demikian *mean survival time* pada kelompok ARB menunjukkan 28,8 minggu sedangkan pada kelompok CCB selama 21,16 minggu dengan hazard ratio 0,513 sesuai yang ditampilkan pada Tabel 3.

Tabel 3. Estimasi kejadian tekanan darah tak terkontrol berdasarkan kelompok antihipertensi pada pasien PGK stadium 5 dialisis RS Bethesda tahun 2014-2019.

Terapi Hipertensi	Estimasi Kejadian Tekanan Darah Tak Terkontrol		
	Mean Survival Time (minggu)	Log Rank (p)	HR (95% CI)
ARB	28,80 ± 4,00	0,128	0,513 (0,241-1,092)
CCB	21,16 ± 3,51		

Gambaran deskriptif serupa juga tampak pada *mean survival time* kejadian kardiovaskular kelompok ARB yang lebih lama dibandingkan kelompok CCB walaupun keduanya tidak menunjukkan perbedaan bermakna secara statistik. Estimasi waktu rata-rata pasien pada kelompok ARB yang mengalami kejadian kardiovaskular adalah 48,84 minggu sedangkan pada kelompok CCB adalah 47,76 minggu dengan *hazard ratio* 0,401 seperti yang ditampilkan pada Tabel 4. *Hazard ratio* kedua estimasi kejadian luaran klinis tidak menunjukkan hubungan risiko kejadian tekanan darah tak terkontrol maupun kejadian kardiovaskular yang lebih besar di antara kedua jenis terapi. Hal ini sejalan dengan hasil meta analisis dan tinjauan sistematis yang menyatakan bahwa CCB memiliki efek yang mirip

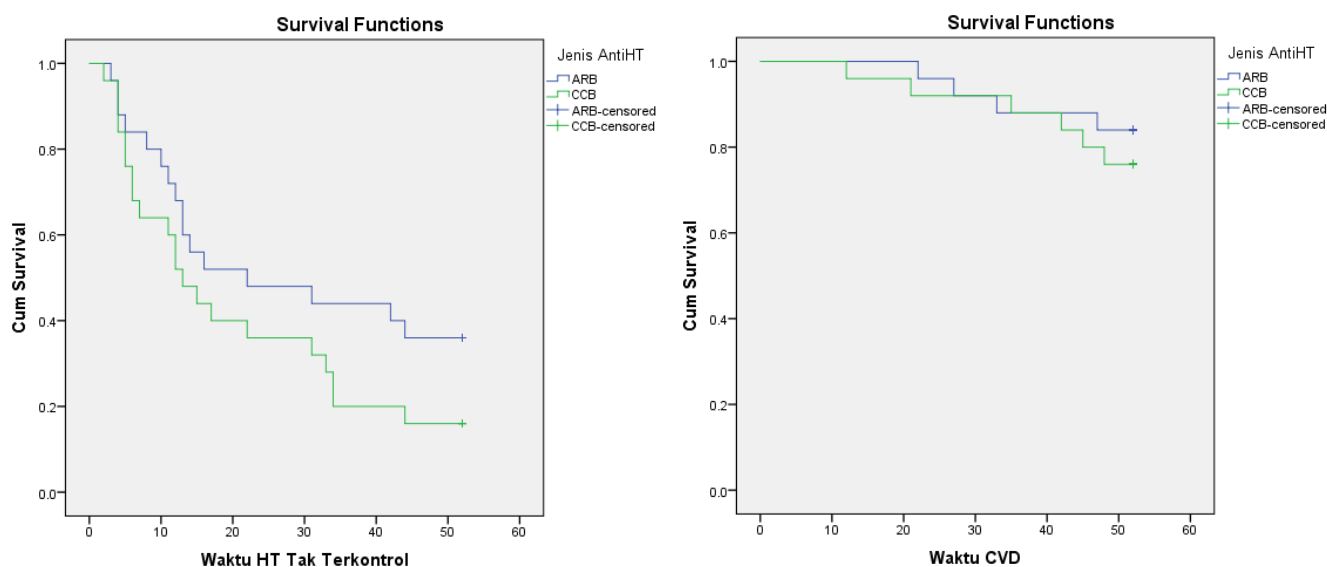
dengan blokade RAAS (*Renin Angiotensin Aldosterone System*) dalam hal tekanan darah jangka panjang, mortalitas, gagal jantung, stroke atau kejadian serebrovaskular dan fungsi renal termasuk pada pasien gagal ginjal dengan dialisis (Lin *et al.*, 2017).

Kurva *survival* antar kelompok terapi disajikan pada Gambar 1 dimana dapat dilihat bahwa kelompok CCB memiliki kurva lebih rendah daripada kelompok ARB. Pada beberapa titik waktu yang bersamaan lebih banyak pasien pada kelompok CCB yang mengalami kejadian tekanan darah tak terkontrol maupun kejadian kardiovaskular lebih dahulu dibandingkan dengan pasien kelompok ARB. Hal ini konsisten dengan suatu penelitian di Korea dimana durasi pengamatannya selama tiga tahun didapati bahwa persentase kelompok CCB yang mengalami kejadian kardiovaskular maupun stroke lebih besar dibandingkan pada kelompok ARB. Perbedaan kejadian kardiovaskular tersebut terlihat semakin jelas di antara dua kelompok dalam rentang waktu pengamatan yang lebih lama. Penelitian tersebut dilakukan pada dua kelompok terapi dengan rejimen tunggal ARB dan CCB yang belum memiliki riwayat kejadian kardiovaskular dimana pasien PGK menjadi salah satu kelompok pasiennya. Analisis MACE (*Major Adverse Cardiovascular Event*) pada pasien PGK juga didapati bahwa *rate ratio* ARB lebih baik dibandingkan kelompok CCB (Jeong *et al.*, 2021).

Analisis subgroup juga dilakukan pada kelompok ARB dan tidak didapatkan perbedaan bermakna antar jenis ARB yang digunakan terhadap kejadian tekanan darah tak terkontrol maupun kejadian kardiovaskular ($p < 0,05$). Analisis *chi-square* dilakukan untuk mengetahui pengaruh variabel perancu terhadap kejadian tekanan darah tak terkontrol sedangkan analisis *Log rank* dilakukan untuk mengetahui pengaruh variabel perancu terhadap waktu kejadian tekanan darah tidak terkontrol maupun kejadian kardiovaskular. Faktor usia merupakan satu-satunya variabel yang memiliki kebermaknaan terhadap kejadian tekanan darah tak terkontrol ($p = 0,023$) berdasarkan hasil analisis *chi-square*. Hal ini dapat dikaitkan dengan perubahan tekanan yang cenderung meningkat akibat kekakuan arteri seiring pertambahan usia dimana hal ini juga menjadi faktor penting terhadap kejadian kardiovaskular dan penyebab mortalitas. Perubahan tekanan darah sistolik maupun diastolik umumnya mulai terjadi pada usia 50-60 tahun. Pada usia lebih dari 60 tahun pada kebanyakan kasus ditemukan bahwa tekanan darah sistolik meningkat seiring dengan pertambahan usia sedangkan tekanan darah diastolik akan stabil atau menurun secara spontan. Penyebab paling sering kenaikan adalah progresifitas kekakuan dinding aterial. Kekakuan ini terjadi sebagai konsekuensi dari perubahan struktur maupun fungsional dari arteri besar demikian juga dengan penurunan fungsi endotelial dan modifikasi reaktivitas sel otot halus yang berkontribusi terhadap kekakuan dinding pembuluh (Benetos *et al.*, 2019).

Tabel 4. Estimasi kejadian kardiovaskular berdasarkan kelompok antihipertensi pada pasien PGK stadium 5 dialisis RS Bethesda tahun 2014-2019.

Terapi Hipertensi	Estimasi Kejadian Kardiovaskular		
	Mean Survival Time (minggu)	Log Rank (p)	HR (95% CI)
ARB	48,84 ± 1,63	0,495	0,401 (0,081-1,987)
CCB	47,76 ± 2,02		

**Gambar 1.** Kurva *Survival Kaplan Meier* waktu kejadian tekanan darah tak terkontrol dan kejadian kardiovaskular pada pasien PGK stadium 5 dialisis RS Bethesda tahun 2014-2019. Keterangan: garis biru: ARB; garis hijau: CCB.

Pasien berjumlah 37 dari 50 mengalami kejadian tekanan darah tak terkontrol dalam periode pengamatan selama 12 bulan. Kontrol tekanan darah merupakan hal penting pada pasien PGK untuk memperlambat perjalanan penyakit sekaligus menurunkan risiko kardiovaskular. Pasien PGK dengan hipertensi akan sering membutuhkan kombinasi antihipertensi untuk mencapai target tekanan darah. Terapi farmakologis memberikan manfaat renoprotektif dengan kontrol tekanan darah dan/atau aksi kardioprotektif yang dibutuhkan sebagai pertimbangan terapi (Pugh *et al.*, 2019). Studi OSCAR yang dilakukan di Jepang menyatakan bahwa penggunaan ARB dosis tinggi pada pasien PGK menunjukkan kejadian kardiovaskular yang signifikan lebih tinggi dibandingkan kelompok kombinasi ARB CCB. Kombinasi ARB dan CCB dinyatakan menunjukkan manfaat lebih baik dalam pencegahan kejadian kardiovaskular pada pasien CKD dibandingkan dengan kelompok ARB dosis tinggi berdasarkan hasil penelitian tersebut (Kim-Mitsuyama *et al.*, 2013). Hal serupa juga dinyatakan oleh Zhao *et al.* (2016) bahwa CCB tidak meningkatkan insidensi penyebab mortalitas pada pasien PGK sehingga kombinasi ARB dan CCB dapat menjadi pilihan terapi yang dipertimbangkan untuk mendapatkan efek antihipertensi lebih baik dan penyebab

kejadian metabolik lebih rendah. Penggunaan kombinasi kedua terapi dapat menjadi salah satu pertimbangan pemilihan antihipertensi pada pasien PGK dengan hemodialisis.

Keterbatasan dalam penelitian ini adalah jumlah sampel dan durasi pengamatan kejadian kardiovaskular. Rekrutmen subjek penelitian secara *multicenter* dan durasi pengamatan dalam jangka waktu lebih lama dapat memberikan gambaran luaran klinis lebih baik untuk penelitian selanjutnya. Durasi pengamatan yang lebih panjang dapat memberikan gambaran *survival* yang lebih baik khususnya kejadian kardiovaskular pada kedua kelompok terapi. Penelitian dengan melibatkan kelompok terapi kombinasi ARB dan CCB juga akan memberikan hasil penelitian yang komprehensif untuk mengetahui perbandingan efektivitas antara terapi tunggal terhadap terapi kombinasi.

4. Kesimpulan

Kelompok terapi ARB menunjukkan proporsi kejadian tekanan darah tak terkontrol dan kejadian kardiovaskular yang lebih rendah dibandingkan kelompok terapi CCB. Kelompok terapi ARB juga menunjukkan estimasi waktu kejadian tekanan darah tak terkontrol dan kejadian kardiovaskular yang lebih lama dibandingkan kelompok terapi CCB. Berdasarkan hasil penelitian tidak didapatkan perbedaan yang bermakna secara statistik antara kedua kelompok terapi dalam hal kejadian tekanan darah tak terkontrol, kejadian kardiovaskular, waktu kejadian tekanan darah tak terkontrol maupun waktu kejadian kardiovaskular.

Ucapan Terimakasih

Peneliti mengucapkan terimakasih kepada Fakultas Farmasi Universitas Gadjah Mada dan RS Bethesda Yogyakarta yang telah mendukung proses pelaksanaan penelitian.

Deklarasi Konflik Kepentingan

Semua penulis menyatakan tidak ada konflik kepentingan terhadap naskah ini.

Daftar Pustaka

- Agarwal, R., Pogue, V., Rahman, M., Reisin, E., dan Weir, M. R. (2014). Assessment and Management of Hypertension in Patients on Dialysis. *American Society of Nephrology*, 25, 1630–1646.
- Benetos, A., Petrovic, M., dan Strandberg, T. (2019). Hypertension Management in Older and Frail Older Patients. *Circulation Research*, 124(7), 1045–1060.
- Eckardt, K.-U., Gillespie, I. A., Kronenberg, F., Richards, S., Stenvinkel, P., Anker, S. D., Wheeler, D. C., de Francisco, A. L., Marcelli, D., Froissart, M., dan Floege, J. (2015). High cardiovascular event rates occur within the first weeks of starting hemodialysis. *Kidney International*, 88(5), 1117–1125. <https://doi.org/10.1038/ki.2015.117>
- Haider, D. G., Sauter, T., dan Lindner, G. (2015). Use of Calcium Channel Blockers is Associated with Mortality in Patients with Chronic Kidney Disease. *Kidney and Blood Pressure Research*, 40, 630–637.
- James, P. A., Oparil, S., Carter, B. L., Cushman, W., dan Dennison-Himmelfarb, C. (2013). 2014 Evidence-Based Guideline for the Management of High Blood Pressure in Adults Report From the Panel Members Appointed to the Eighth Joint National Committee (JNC 8). *American Medical Association*. <https://doi.org/doi:10.1001/jama.2013.284427>

- Jeong, H. S., Lim, H., Park, H.-J., Lee, W.-S., Choi, J.-O., Lee, H. S., Jo, S.-H., dan Hong, S. J. (2021). Clinical outcomes between calcium channel blockers and angiotensin receptor blockers in hypertensive patients without established cardiovascular diseases during a 3-year follow-up. *Scientific Reports*, 11(1), 1783.
- KDIGO CKD Work Group. (2013). KDIGO 2012 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease. *Kidney International Supplements*, III(1), 1–150.
- Kemkes RI. (2018). *Hasil Utama Riskesdas 2018*. Jakarta: Kementerian Kesehatan Badan Penelitian dan Pengembangan Kesehatan.
- Kim-Mitsuyama, S., Ogawa, H., Matsui, K., Jinnouchi, T., Jinnouchi, H., Arakawa, K., dan for the OSCAR Study Group. (2013). An angiotensin II receptor blocker–calcium channel blocker combination prevents cardiovascular events in elderly high-risk hypertensive patients with chronic kidney disease better than high-dose angiotensin II receptor blockade alone. *Kidney International*, 83(1), 167–176.
- Kusumawati, A. H., Amalia, L., Gondodiputro, R. S., dan Rahayu, C. (2017). Pengaruh Pemberian Obat Antihipertensi Terhadap Kualitas Hidup Pasien Hipertensi Dengan Gangguan Ginjal Kronik Di Instalasi Hemodialisa RSUP Dr. Hasan Sadikin Bandung. *Pharma Xplore : Jurnal Ilmiah Farmasi*, 1(2).
- Lewis, E. J., Hunsicker, L. G., dan Clarke, W. R. (2001). Renoprotective Effect Of The Angiotensin-Receptor Antagonist Irbesartan In Patients With Nephropathy Due To Type 2 Diabetes. *The New England Journal of Medicine*, 345(12), 852–860.
- Lin, Y.-C., Lin, J.-W., Wu, M.-S., Chen, K.-C., Peng, C.-C., dan Kang, Y.-N. (2017). Effects of calcium channel blockers comparing to angiotensin-converting enzyme inhibitors and angiotensin receptor blockers in patients with hypertension and chronic kidney disease stage 3 to 5 and dialysis: A systematic review and meta-analysis. *PLOS ONE*, 12(12), e0188975. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0188975>
- Perlman, R. L., dan Heung, M. (2019). Renal Disease. In G. D. Hammer & S. J. McPhee (Eds.), *Pathophysiology of Disease: An Introduction to Clinical Medicine* (8th ed., pp. 1127–1133). New York : McGraw-Hill Education.
- Pinzon, R. T., Padmanaba, M. B. H., Pramudita, E. A., dan Sugianto. (2019). Pola Terapi pada Faktor Risiko Kardioserebrovaskuler Pasien Penyakit Ginjal Kronis yang Menjalani Hemodialisis. *Jurnal Farmasi Dan Ilmu Kefarmasian Indonesia*, 6(1), 32–36.
- Prasetyo, E. Y., Oetari, dan Wijayanti, T. (2015). Evaluasi Penggunaan Obat Antihipertensi pada Penyakit Hipertensi Disertai Gagal Ginjal Kronik (ICD I12.0) Pasien Geriatri Rawat Inap di RSUD A.W. Sjahrane Samarinda pada Tahun 2012 dan 2013 dengan Metode ATC/DDD. *Jurnal Farmasi Indonesia*, 12, 23–32.
- Pugh, D., Gallacher, P. J., dan Dhaun, N. (2019). Management of Hypertension in Chronic Kidney Disease. *Drugs*, 79(4), 365–379. <https://doi.org/10.1007/s40265-019-1064-1>
- Sinha, A. D., dan Agarwal, R. (2019). Clinical Pharmacology of Antihypertensive Therapy for the Treatment of Hypertension in CKD. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*, 14(5), 757–764. <https://doi.org/10.2215/CJN.04330418>
- Tomey, M. I., dan Winston, J. A. (2014). Cardiovascular Pathophysiology in Chronic Kidney Disease: Opportunities to Transition from Disease to Health. *Annals of Global Health*, 80(1), 69.
- Untari, M. K., Nugroho, A. E., dan Irijanto, F. (2014). Perbandingan Efek Terapi Kombinasi 2 Obat dengan 3 Obat Antihipertensi pada Pasien Hemodialisis. *JURNAL MANAJEMEN DAN PELAYANAN FARMASI (Journal of Management and Pharmacy Practice)*, 4(4), 213–218.
- Widhayanti, C., dan Prasetyo, S. D. (2014). Evaluasi Penggunaan Obat Antihipertensi Pada Pasien Gagal Ginjal Kronik Di Instalasi Rawat Inap RS Bethesda Yogyakarta. *Doctoral Dissertation*. Universitas Gadjah Mada.

- Xie, X., Liu, Y., Perkovic, V., Li, X., Ninomiya, T., Hou, W., Zhao, N., Liu, L., Lv, J., Zhang, H., dan Wang, H. (2016). Renin-Angiotensin System Inhibitors and Kidney and Cardiovascular Outcomes in Patients With CKD: A Bayesian Network Meta-analysis of Randomized Clinical Trials. *American Journal of Kidney Diseases*, 67(5), 728–741.
- Zhao, H.-J., Li, Y., Liu, S.-M., Sun, X.-G., Li, M., Hao, Y., Cui, L.-Q., dan Wang, A.-H. (2016). Effect of calcium channels blockers and inhibitors of the renin-angiotensin system on renal outcomes and mortality in patients suffering from chronic kidney disease: Systematic review and meta-analysis. *Renal Failure*, 38(6), 849–856.



© 2022 by the authors. Submitted for possible open access publication under the terms and conditions of the Creative Commons Attribution-ShareAlike 4.0 International (CC BY-SA 4.0) license (<https://creativecommons.org/licenses/by-sa/4.0/>).



Penilaian Kualitas Hidup Pasien Kanker Nasofaring Dengan Menggunakan EORTC QLQ-C30 di RSUP dr. Kariadi Semarang

Agung Permata^{1*}, Dyah Aryani Perwitasari¹, Susan Fitria Candradewi², Bayu Prio Septiantoro⁴ dan Fredrick Dermawan Purba³

¹Program Studi Magister Farmasi, Fakultas Farmasi, Universitas Ahmad Dahlan, Jl. Prof. Dr. Soepomo Sh, Yogyakarta, Indonesia 55164

²Departemen Farmakologi dan Farmasi Klinik, Fakultas Farmasi, Universitas Ahmad Dahlan, Jl. Prof. Dr. Soepomo Sh, Yogyakarta, Indonesia 55164

³Departemen Psikologi Perkembangan, Fakultas Psikologi, Universitas Padjajaran, Jl. Raya Bandung Sumedang No. Km 21 Jatinangor, Jawa Barat, Indonesia 45363

⁴Instalasi Onkologi Terpadu, RSUP Dr. Kariadi, Jl. Dr. Sutomo No. 16 Semarang, Jawa Tengah, Indonesia 50244

*email korespondensi : agungpermata27@yahoo.co.id

Received 15 August 2021, Accepted 17 January 2022, Published 15 March 2022

Abstrak: Biaya perawatan pasien kanker nasofaring masih tinggi di Indonesia, penilaian kualitas hidup dan evaluasi ekonomi pasien kanker sangatlah penting, karena penyakit dan pengobatannya mempengaruhi kesejahteraan psikologis, sosial dan ekonomi, serta integritas biologis individu. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui kualitas hidup pasien kanker nasofaring yang menjalani kemoterapi di RSUP Dr. Kariadi Semarang. Penilaian kualitas hidup dilakukan menggunakan instrumen EORTC QLQ-C30. Penelitian ini merupakan penelitian observasional dengan desain *cross sectional*. Sampel penelitian ini merupakan pasien kanker nasofaring di RSUP dr. Kariadi, Semarang, Jawa Tengah, tepatnya di unit rawat jalan poliklinik onkologi dan rawat inap selama bulan Mei – Juli 2020 yang memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi. Data yang telah didapatkan melalui pengisian kuesioner ditransformasikan menjadi skor dengan rentang 0-100 menggunakan rumus transformasi linier kemudian hasil kualitas hidup dideskripsikan dengan menggunakan nilai rata-rata dan standar deviasi. Teknik pengambilan sampel dilakukan dengan metode *convenience sample*. Hasil penelitian menunjukkan skor rata-rata kualitas hidup pasien kanker nasofaring berdasarkan kelompok skala fungsional ($80,20 \pm 7,52$), skala gejala ($23,86 \pm 6,77$) dan status kesehatan umum ($63,75 \pm 20,99$). Skor tertinggi terdapat pada domain fungsi emosional sementara domain yang terendah pada fungsi peran.

Kata Kunci: EORTC QLQ-C30; kanker nasofaring; kualitas hidup

Abstract: The cost of patient health care is still high in Indonesia, quality of life and economic evaluation of health are important, because disease and its treatment affect mental, social and economic health, as well as the biological integrity of the individual. This study aims to find out the quality of life of nasopharyngeal cancer patients undergoing chemotherapy at Dr. Kariadi Hospital Semarang. Quality of life assessment is conducted using EORTC QLQ-C30 instrument. This research is an observational study with cross sectional design. This study sample is a nasopharyngeal cancer patient at RSUP dr. Kariadi, Semarang, Central Java, precisely in the polyclinic oncology and inpatient outpatient unit during May – July 2020 that meets the criteria for inclusion and exclusion. The data obtained through questionnaire filling is transformed into a score with a range of 0-100 using a linear transformation formula and then the quality of life results are described using average values and standard deviations. Sampling techniques are done by convenience sample method. The results of this study showed an average score of quality of life of nasopharyngeal cancer patients based on functional scale group (80.20 ± 7.52), symptom scale (23.86 ± 6.77) and general health status (63.75 ± 20.99).

The highest score is in the domain of emotional function while the lowest domain is in the role function.

Keywords: EORTC QLQ-C30; nasopharyngeal cancer; quality of life

1. Pendahuluan

Kanker adalah penyakit yang tidak memiliki penularan dan faktor utama yang menyebabkan kematian (Imanuel *et al.*, 2021). Kanker nasofaring merupakan kanker yang menunjukkan entitas yang berbeda secara epidemiologi, manifestasi klinis, marker biologi, faktor resiko dan faktor prognostik dari seluruh kanker kepala dan leher di Indonesia (Kementerian Kesehatan Republik Indonesia, 2017). Prevalensi kanker nasofaring di Indonesia adalah 6,2/100.000, dengan hampir sekitar 13.000 kasus baru, namun itu merupakan bagian kecil yang terdokumentasikan. Nasofaring adalah kanker kepala leher tersering (28,4%), dengan rasio pria-wanita adalah 2:4 dan endemis di pulau Jawa (Adham *et al.*, 2012).

Kanker nasofaring adalah kanker sel skuamosa nonlymphomatous yang terjadi pada lapisan epitel nasofaring (Tabuchi *et al.*, 2011). Metastasis adalah kondisi ketika sel kanker mengalami penyebaran ke jaringan atau organ lain yang dapat menyebabkan morbiditas dan mortalitas kanker (Salsabila *et al.*, 2021). Kanker ini sangat invasif dan sering menyebabkan lebih banyak metastasis daripada kanker kepala dan leher lainnya. Kanker nasofaring umumnya disebabkan karena merokok dengan tembakau dan konsumsi alkohol aktif (Indrasari *et al.*, 2020). Kanker nasofaring dan efek samping kemoterapi memiliki pengaruh pada penurunan kualitas hidup pasien. Penurunan kualitas hidup yang di rasakan pada pasien kanker nasofaring termasuk diantara pada aspek fisik, seperti nyeri pada daerah leher dan kepala, masalah menelan, saliva kental, gangguan perasa dan penciuman, menurunnya daya penglihatan, kurangnya nafsu makan, rambut rontok, mulut pahit, keluhan fisik lainnya maupun aspek psikologis seperti misalnya depresi (Mentari & Imanto, 2019; Kurniawati *et al.*, 2013).

Penilaian kualitas hidup pada pasien kanker sering di gunakan sebagai acuan keberhasilan terapi dan dapat di gunakan sebagai evaluasi efektivitas biaya terapi jangka panjang (Juwita *et al.*, 2019). Penilaian kualitas hidup diperlukan untuk mempertimbangkan dampak pengobatan kanker terhadap kesehatan fungsional dan psikososial pasien (Perwitasari *et al.*, 2011). Konsensus yang berkembang antara penyedia layanan kesehatan dan peneliti pada saat ini mengatakan bahwa efikasi suatu pengobatan dinilai tidak hanya dari pengaruh terhadap umur panjang, namun juga kualitas hidup pasien tersebut. Pasien dengan kanker kepala dan leher dapat mempengaruhi fungsi vital pada area ini seperti pernapasan, menelan, bicara, dan penampilan (López-Jornet *et al.*, 2012). Oleh karena itu, pentingnya untuk melakukan penelitian kualitas hidup terkait kesehatan (*health-related quality of life/ HRQOL*) pada pasien kanker nasofaring.

Penilaian kualitas hidup pasien kanker nasofaring pada penelitian ini menggunakan instrumen kuesioner *The European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30* (EORTC QLQ-C30). EORTC QLQ-C30 telah digunakan secara internasional lebih dari 3000 penelitian sebagai kuesioner umum pasien kanker, namun belum pernah dilakukan penelitian sebelumnya di RSUP Dr. Kariadi Semarang. Kuesioner kualitas hidup EORTC adalah sistem terintegrasi untuk menilai kualitas hidup terkait kesehatan pasien kanker yang berpartisipasi dalam uji klinis internasional. Kuesioner inti, QLQ-C30, adalah produk penelitian kolaboratif selama lebih dari satu dekade. Versi Indonesia dari EORTC QLQ-C30 telah di terjemahkan dan validasi untuk menilai kualitas hidup pada pasien kanker di Indonesia (Perwitasari *et al.*, 2011). Instrumen EORTC QLQ-C30 terdiri dari 5 skala fungsional (fungsi fisik, fungsi peran, fungsi emosional, fungsi kognitif dan fungsi sosial), 3 skala gejala (kelelahan, mual dan muntah, nyeri), 6 item tunggal untuk berbagai gejala (sesak nafas, insomnia, kehilangan nafsu makan, konstipasi, diare dan masalah keuangan) dan satu skala status kesehatan umum (Noviyani *et al.*, 2016). Penelitian ini menggunakan kuesioner EORTC QLQ-C30 telah di terjemahkan dan validasi untuk menilai kualitas hidup pada pasien kanker di Indonesia (Perwitasari *et al.*, 2011). Tujuan penelitian ini adalah untuk mengetahui kualitas hidup pasien kanker nasofaring yang menjalani kemoterapi di RSUP Dr. Kariadi Semarang.

2. Metode

Jenis penelitian ini adalah observasional analitik dengan desain *cross sectional*. Penelitian ini telah mendapatkan persetujuan etik No.401/EC/KEPK-RSDK/2019 dari komite etik penelitian kesehatan RSUP Dr. Kariadi Semarang. Teknik pengambilan sampel dilakukan dengan metode *convenience sample*, yaitu memilih subjek yang terdiagnosis kanker nasofaring stadium 1 - 4 yang bersedia menjadi subjek penelitian dan memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi. Data yang diambil diantaranya *informed consent*, kelengkapan informasi subjek dan penilaian kualitas hidup dengan menggunakan kuesioner EORTC QLQ-C30. Penelitian ini dilakukan di RSUP dr. Kariadi, Semarang, Jawa Tengah, tepatnya di unit rawat jalan poliklinik onkologi dan rawat inap selama bulan Mei – Juli 2020.

Penentuan *sample size* disini merujuk dari penelitian (Alwi, 2015) bahwa penelitian dengan metode deskriptif yaitu minimal 10% populasi dan untuk populasi yang relatif kecil minimal 20%. Populasi pasien kanker nasofaring pada tahun 2013 yaitu 134 pasien di RS Kanker Dharmais (Kementrian Kesehatan RI, 2015). Sejumlah 20 pasien memenuhi syarat inklusi dan eksklusi. Kriteria inklusi adalah pasien kanker nasofaring, minimal berusia 18 tahun, bersedia berpartisipasi dalam penelitian, diagnosa kanker nasofaring stadium 1 - 4. Kriteria eksklusi adalah pasien kanker nasofaring yang mengalami komplikasi penyakit lain

seperti DM tipe 2, kardiovaskular, gangguan fungsi ginjal dan gangguan fungsi hati, gangguan komunikasi dan subjek tidak bersedia terlibat dalam penelitian. Data yang terkumpul kemudian di analisis secara deskriptif (Jenis kelamin, usia, tingkat pendidikan, pekerjaan, status pernikahan, dan penghasilan per bulan) sesuai jumlah kategori tiap variabel sehingga diperoleh gambaran data dalam bentuk frekuensi dan persentase (%). Tahapan selanjutnya adalah menghitung nilai yang di dapatkan dari pengisian kuesioner EORTC QLQ C-30 yang terlebih dulu dicari *raw score*-nya menggunakan rumus Persamaan 1 (Juwita *et al.*, 2019):

$$\text{Raw Score} = (I_1 + I_2 + I_3 + \dots) / n$$

Persamaan 1. Rumus *raw score*. Keterangan = I : nilai tiap item pertanyaan; n : jumlah dari keseluruhan pertanyaan.

Nilai *raw score* telah ditemukan, maka data ditransformasikan menjadi skor dengan rentang 0-100 menggunakan rumus transformasi linier (Tabel 1) kemudian hasil kualitas hidup dideskripsikan dengan menggunakan nilai rata-rata dan standar deviasi tiap domain.

Tabel 1. Rumus transformasi linier (Juwita *et al.*, 2019). Keterangan: S = Skor, RS = *raw score*, dan *range* = perbedaan antara nilai mungkin maksimum dari *raw score* dan nilai mungkin minimum. Karena skor untuk semua *item* antara 1-4, maka *range* = 3, kecuali pada *item* yang berkontribusi terhadap status kesehatan umum (QoL), yaitu pertanyaan dengan 7 poin, maka *range* = 6.

Skala	Transformasi Linier
Fungsional	$S = \left\{ 1 - \left(\frac{RS-1}{range} \right) \times 100 \right\}$
Gejala	$S = \left\{ \frac{RS-1}{range} \right\} \times 100$
Status kesehatan secara umum	$S = \left\{ \frac{RS-1}{range} \right\} \times 100$

Skor tinggi untuk skala fungsional menunjukkan tingkat fungsi yang tinggi / sehat, skor tinggi untuk status kesehatan umum menunjukkan kualitas hidup yang tinggi, tetapi skor tinggi untuk skala gejala menunjukkan tingkat gejala yang tinggi (Juwita *et al.*, 2019).

3. Hasil dan Pembahasan

3.1. Karakteristik pasien

Karakteristik pasien pada penelitian ini meliputi jenis kelamin, stadium kanker, usia, tingkat pendidikan, status pekerjaan, status pernikahan dan pendapatan per bulan (Tabel 2). Karakteristik pasien yang pertama yaitu jenis kelamin. Hasil penelitian menunjukan bahwa jumlah pasien laki-laki lebih banyak yaitu 65% daripada pasien wanita 35%. Hal ini sesuai dengan penelitian yang dilakukan oleh (Deviana *et al.*, 2016) yang melaporkan bahwa subjek laki-laki penderita kanker nasofaring lebih banyak dengan perbandingan 2,2:1 dikarenakan kanker nasofaring tiga kali lebih banyak diderita pada laki-laki dibandingkan wanita. Belum ditemukan secara pasti penyebab tingginya penderita pasien kanker nasofaring laki-laki daripada perempuan. Merokok aktif, asap tembakau di lingkungan sekitar, paparan formaldehid

dan debu di tempat kerja dikaitkan dengan tingginya pasien laki-laki dalam kejadian kanker nasofaring (Xie *et al.*, 2013)

Karakteristik pasien selanjutnya adalah usia. Insiden puncak kanker nasofaring di populasi China terjadi pada usia 50 hingga 60 tahun (Adham *et al.*, 2012). Di Indonesia, lebih dari 80% didiagnosa kanker nasofaring pada rentang usia 30-59 tahun (Deviana *et al.*, 2016). Hal ini sesuai dengan hasil yang di dapat pada penelitian ini yaitu usia 31-60 tahun (85%) didiagnosis kanker nasofaring (Tabel 2). Insiden kanker nasofaring tinggi pada usia lebih muda kemungkinan terjadi karena paparan kokarsinogen di lingkungan kerja pada saat usia muda. Infeksi EBV pada usia dini dan reaktivasi virus pada jaringan epitel nasofaring akibat inflamasi, penting untuk perkembangan kanker nasofaring. Hampir 100 % anak Indonesia adalah pembawa EBV pada usia 5 tahun dikarenakan faktor lingkungan berupa makanan seperti ikan asin kering yang mengandung nitrosamine (Adham *et al.*, 2012).

Tabel 2. Data demografi pasien kanker nasofaring di RSUP Dr. Kariadi Semarang.

Karakteristik	Jumlah (n)	Persentase (%)
Jenis Kelamin		
Laki-laki	13	65
Perempuan	7	35
Stadium		
1-2 (awal)	0	0
3-4 (lanjut)	20	100
Usia (tahun)		
18-30	2	10
31-40	3	15
41-50	5	25
51-60	9	45
>60	1	5
Tingkat Pendidikan		
SD	5	25
SLTP	2	10
SMU	8	40
D3	2	10
S1-S3	3	15
Status Pekerjaan		
Bekerja	12	60
Tidak Bekerja	8	40
Status Pernikahan		
Menikah	17	85
Tidak Menikah	3	15
Pendapatan Per Bulan		
> Rp. 2.500.000	4	20
< Rp. 2.500.000	16	80

Stadium kanker pada penelitian ini 100% terjadi saat penderita stadium lanjut (3-4). Tingkat pendidikan, menunjukkan Sekolah Menengah Umum menempati tingkat pendidikan terbanyak di penelitian ini yaitu 40%. Pada penelitian yang dilakukan oleh Kurniawati *et al.*,

(2013) di Makassar, didapatkan tingkat pendidikan SD terbanyak yaitu 41,7%. Semakin rendah tingkat pendidikan dapat di hubungkan dengan kurangnya pengetahuan akan penyakit yang diderita, sehingga pasien baru akan periksa setelah tumor dalam stadium lanjut (Kurniawati *et al.*, 2013).

Status pekerjaan dan pendapatan per bulan pada penelitian ini ditunjukkan bahwa status pekerjaan terbanyak pada yang bekerja yaitu 12 orang (60%). Walaupun data menunjukkan terbanyak bekerja, namun diperoleh pendapatan per bulan pada penelitian ini yaitu < Rp.2.500.000 sebanyak 16 orang (80%). Pada penelitian ini, seluruh pasien kanker nasofaring menggunakan program jaminan sosial di bidang kesehatan berupa BPJS kesehatan, sehingga beban biaya di tanggung oleh penyelenggara program jaminan sosial tersebut. Untuk status pernikahan, didapatkan yang menikah 17 orang (85%) dan yang tidak menikah 3 orang (15%) (Tabel 2).

3.2. Kualitas hidup pasien kanker nasofaring

Penilaian kualitas hidup pasien kanker nasofaring diperoleh berdasarkan jawaban dari kuesioner EORTC QLQ-C30 yang diadopsi dari EORTC QLQ-C30 *Scoring Manual Version* 3.0 (Tabel 3). Pada skala fungsional nilai skor rata-rata $80,20 \pm 7,52$. Domain yang memiliki nilai rata-rata tertinggi adalah fungsi emosional ($91,67 \pm 10,12$) sementara yang terendah adalah fungsi peran ($65,83 \pm 29,36$). Dibandingkan dengan penelitian yang dilakukan oleh (Cengiz *et al.*, 2005) yang berjudul” *Assessment Of Quality Of Life Of Nasopharyngeal Carcinoma Patients With Eortc Qlq-C30 And H&N-35 Module*” didapatkan skor rata-rata fungsi emosional adalah yang terburuk (76,7) dan fungsi peran menempati peringkat skor tertinggi (91,3).

Kuesioner berisi pertanyaan terkait fungsi emosional terdiri atas pertanyaan tentang perasaan tegang, khawatir, mudah tersinggung dan depresi tidak dirasakan oleh responden. Dukungan sosial yang diberikan ke responden sangat penting dalam mengatasi emosional pasien akibat penyakit tersebut, sehingga kualitas hidup pasien tersebut dapat meningkat (Mentari & Imanto, 2019). Dukungan sosial seperti motivasi, semangat, kehadiran orang terdekat (keluarga) terbukti dapat memberikan efek psikologis yang positif pada pasien kanker. Pasien kanker terlihat lebih resiliensi dikarenakan memperoleh dukungan sosial yang diberikan oleh keluarga (Firmiana *et al.*, 2018).

Pasien kanker nasofaring juga mengalami gangguan dalam fungsi peran. Pada fungsi peran terdiri atas pertanyaan terkait keterbatasan aktivitas saat bekerja atau melakukan kegiatan sehari-hari dan saat melakukan kegiatan santai atau kegiatan yang merupakan hobi. Keterbatasan aktivitas dipengaruhi oleh stadium kanker yang diderita (Mentari & Imanto, 2019). Pasien datang ke rumah sakit saat stadium lanjut inilah yang mempengaruhi aktivitas pasien kanker nasofaring. Gejala yang diderita pasien seperti mual, muntah, nyeri juga sangat

mempengaruhi aktivitas pasien, faktor tersebut yang dapat menyebabkan skor fungsi peran yang terburuk pada skala fungsional.

Tabel 3 menunjukkan nilai skor rata-rata untuk skala gejala adalah $23,86 \pm 6,77$. Pada skala gejala nilai rata-rata skor tertinggi terjadi pada mual dan muntah ($40,00 \pm 25,01$) dan nyeri ($37,50 \pm 30,05$). Hal ini menunjukkan bahwa mual muntah dan nyeri merupakan kejadian yang lebih buruk dari semua domain pada skala gejala. Mual muntah merupakan salah satu efek samping yang tidak menyenangkan pada pasien yang menerima kemoterapi dan hal tersebut menyebabkan penurunan kualitas hidup pasien. Penelitian lain membuktikan bahwa mual muntah dan nyeri merupakan faktor yang sangat mempengaruhi kualitas hidup pasien terlebih pada stadium lanjut (Mentari & Imanto, 2019, López-Jornet *et al.*, 2012). Nilai terendah diperoleh pada domain sesak nafas ($3,33 \pm 30,05$). Hal yang sama di dapatkan pada penelitian sebelumnya yang memperoleh nilai terendah pada sesak nafas (Wan Leung *et al.*, 2011).

Tabel 3. Nilai rata-rata kualitas hidup tiap domain kuesioner EORTC QLQ-C30 yang diadopsi dari EORTC QLQ-C30 Scoring Manual Version 3.0

Variabel	Rata-rata $\pm$ SD
Kuesioner EORTC QLQ-C30	
Status Kesehatan Umum	
1. Status kesehatan umum	$63,75 \pm 20,99$
Skala fungsional	
1. Fungsi fisik	$71,00 \pm 19,97$
2. Fungsi peran	$65,83 \pm 29,36$
3. Fungsi Emosional	$91,67 \pm 10,12$
4. Fungsi kognitif	$88,33 \pm 15,39$
5. Fungsi sosial	$84,17 \pm 24,47$
Rata-rata	$80,20 \pm 7,52$
Skala Gejala	
1. Kelelahan	$37,22 \pm 20,79$
2. Mual dan muntah	$40,00 \pm 25,01$
3. Nyeri	$37,50 \pm 30,05$
4. Sesak nafas	$3,33 \pm 30,05$
5. Insomnia	$16,67 \pm 29,62$
6. Penurunan nafsu makan	$33,33 \pm 32,44$
7. Konstipasi	$18,33 \pm 22,88$
8. Diare	$10,00 \pm 19,04$
9. Hambatan keuangan	$18,33 \pm 25,31$
Rata-rata	$23,86 \pm 6,77$

Skor rata-rata kualitas hidup terkait kesehatan (*Health-related quality of life/* HRQOL) pasien kanker nasofaring berdasarkan status kesehatan secara umum adalah $63,75 \pm 20,99$ (Tabel 3). Status kesehatan umum terdiri dari dua pertanyaan terkait bagaimana dengan kondisi kesehatan secara keseluruhan selama seminggu yang lalu dan bagaimana pasien menilai kualitas hidup selama seminggu kebelakang. Status kesehatan secara umum tidak berbeda jauh jika dibandingkan dengan penelitian sebelumnya (Wan Leung *et al.*, 2011) dengan skor status

kesehatan umum ($54,6 \pm 19,9$). Oleh karena itu, skor untuk status kesehatan umum yaitu $63,75 \pm 20,99$ menunjukkan kualitas hidup yang tinggi, skor tinggi untuk skala fungsional $80,20 \pm 7,52$ menunjukkan tingkat fungsi yang tinggi / sehat tetapi skor rendah $23,86 \pm 6,77$ untuk skala gejala menunjukkan tingkat gejala yang rendah juga.

Keterbatasan pada penelitian ini adalah jumlah sampel yang terbatas, domain-domain yang tidak mungkin dikendalikan oleh peneliti seperti gejala yang timbul akibat efek samping kemoterapi serta penyakit penyerta pasien yang mungkin dapat mempengaruhi kualitas hidup pasien. Penelitian lebih lanjut secara nasional diperlukan agar penilaian kualitas hidup pasien kanker nasofaring menggunakan kuesioner EORTC QLQ-C30 dapat digunakan seluruh Indonesia. Penelitian ini bermanfaat untuk acuan dalam pengukuran kualitas hidup pasien kanker nasofaring dimana kualitas hidup merupakan luaran primer dari terapi kanker.

4. Kesimpulan

Kualitas hidup terkait kesehatan (*Health-related quality of life/ HRQOL*) pasien kanker nasofaring yang menjalani kemoterapi di RSUP Dr. Kariadi Semarang yaitu skor tertinggi terdapat pada domain fungsi emosional sementara domain yang terendah pada fungsi peran. Domain mual dan muntah merupakan domain yang terburuk pada skala gejala. Domain yang berpengaruh besar terhadap tingginya kualitas hidup pasien kanker nasofaring adalah fungsi emosional dan gejala sesak nafas, sedangkan domain yang menyebabkan rendahnya kualitas hidup pasien kanker nasofaring adalah domain fungsi peran dan gejala mual muntah.

Ucapan Terimakasih

Terima kasih kepada Kementerian Pendidikan, Kebudayaan, Riset, dan Teknologi, Hibah Penelitian Dasar Tahun Anggaran 2021. No Kontrak : 001/SK.PJD/LPPM/VII/2021.

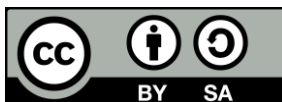
Deklarasi Konflik Kepentingan

Semua penulis menyatakan tidak ada konflik kepentingan terhadap naskah ini.

Daftar Pustaka

- Adham, M., Kurniawan, A. N., Muhtadi, A. I., Roezin, A., Hermani, B., Gondhowiardjo, S., Bing Tan, I., dan Middeldorp, J. M. (2012). Nasopharyngeal Carcinoma In Indonesia: Epidemiology, Incidence, Signs, and Symptoms at Presentation. *Chinese Journal of Cancer*, 31(4), 185–196.
- Alwi, I. (2015). Kriteria Empirik Dalam Menentukan Ukuran Sampel Pada Pengujian Hipotesis Statistika dan Analisis Butir. *Jurnal Ilmiah Pendidikan MIPA*. 2(2), 140–148.
- Cengiz, M., Özyar, E., Esassolak, M., Altun, M., Akmansu, M., Şen, M., Uzel, Ö., Yavuz, A., Dalmaz, G., Uzal, C., Hiçsönmez, A., Sarihan, S., Kaplan, B., Atasoy, B. M., Ulutin, C., Abacioğlu, U., Demiral, A. N., dan Hayran, M. (2005). Assessment of quality of life of nasopharyngeal carcinoma patients with EORTC QLQ-C30 and H&N-35 modules. *International Journal of Radiation Oncology Biology Physics*, 63(5), 1347–1353.
- Deviana, Rahaju, P., dan Maharani, I. (2016). Hubungan Respons Terapi Dengan Kualitas Hidup Penderita Karsinoma Nasofaring WHO Tipe III Setelah Terapi. *Oto Rhino Laryngologica Indonesiana*, 46(2), 135–146.
- Firmiana, M. E., Zaidar, Y., dan Rahmawati, S. (2018). Dukungan Sosial dan Resiliensi pada

- Pasien Kanker dengan Keterbatasan Gerak. *Proceeding National Conference Psikologi UMG 2018*, 1(1), 47–66. <http://journal.umg.ac.id/index.php/proceeding/article/view/896>
- Imanuel, L. K., Sunarni, T., dan Herdwiani, W. (2021). Aktivitas sitotoksik dan ekspresi protein p53 dan bcl-2 ekstrak dan fraksi daun yakon (*Smallanthus sonchifolius*) terhadap sel kanker T47D. *JPSCR: Journal of Pharmaceutical Science and Clinical Research*, 6(1), 74–81.
- Indrasari, S. R., Fajaria, R., Herdini, C., dan Yudistira, D. (2020). Quality of life between early stage and advanced stage nasopharyngeal carcinoma patients in dr. Sardjito hospital Yogyakarta, Indonesia. *Journal Of Otolaryngology-ENT Research*, 12(3), 80–83.
- Juwita, D. A., Almahdy, A., dan Afdila, R. (2019). Penilaian Kualitas Hidup Terkait Kesehatan Pasien Kanker Payudara di RSUP dr. M. Djamil Padang, Indonesia. *Jurnal Ilmu Kefarmasian Indonesia*, 17(1), 114–119.
- Kementerian Kesehatan Republik Indonesia. (2017). *KANKER NASOFARING*. Jakarta: Kementerian Kesehatan Republik Indonesia.
- Kementrian Kesehatan RI. (2015). Situasi Penyakit Kanker Indonesia. *Pusat Data Dan Informasi Kemenkes RI*, 2, 31–33.
- Kurniawati, D., Kuhuwael, F. G., dan Punagi, A. Q. (2013). Penilaian kualitas hidup penderita karsinoma nasofaring berdasarkan Karnofsky Scale, EORTC QLQ-C30 dan EORTC QLQ-H & N35. *Oto Rhino Laryngologica Indonesiana*, 43(2), 110–120.
- López-Jornet, P., Camacho-Alonso, F., López-Tortosa, J., Palazon Tovar, T., dan Rodríguez-Gonzales, M. A. (2012). Assessing quality of life in patients with head and neck cancer in Spain by means of EORTC QLQ-C30 and QLQ-H&N35. *Journal of Cranio-Maxillo-Facial Surgery*, 40, 614–620.
- Mentari, S., dan Imanto, M. (2019). Kualitas Hidup Pasien Karsinoma Nasofaring : Review Naratif Health-Related Quality of Life in Nasopharyngeal Carcinoma Patient : A Narrative Review. *Majority*, 8(2), 227–233.
- Noviyani, R., Tunas, K., Indrayathi, A., dan Budiana, N. G. (2016). Validity and Reliability of EORTC QLQ C-30 Questionnaire in Assessing Quality of Life of Gynecological Cancer Patients in Sanglah Hospital Denpasar. *Jurnal Farmasi Klinik Indonesia*, 5(2), 106–114.
- Perwitasari, D. A., Atthobari, J., Dwiprahasto, I., Hakimi, M., Gelderblom, H., Putter, H., Nortier, J. W. R., Guchelaar, H. J., dan Kaptein, A. A. (2011). Translation and validation of EORTC QLQ-C30 into Indonesian version for cancer patients in Indonesia. *Japanese Journal of Clinical Oncology*, 41(4), 519–529.
- Salsabila, D. U., Faqiha, S. A. Z., Anggraeni, A. D., dan Ikawati, M. (2021). Review Potensi Daun Awar-awar Sebagai Agen Ko-Kemoterapi Antimetastasis Kanker Payudara. *JPSCR: Journal of Pharmaceutical Science and Clinical Research*, 6(3), 295–306.
- Tabuchi, K., Nakayama, M., Nishimura, B., Hayashi, K., dan Hara, A. (2011). Early Detection of Nasopharyngeal Carcinoma. *International Journal of Otolaryngology*, 2011, 1–6.
- Wan Leung, S., Lee, T. F., Chien, C. Y., Chao, P. J., Tsai, W. L., dan Fang, F. M. (2011). Health-related Quality of life in 640 head and neck cancer survivors after radiotherapy using EORTC QLQ-C30 and QLQ-H&N35 questionnaires. *BMC Cancer*, 12(11), 1–10.
- Xie, S. H., Yu, I. T. S., Tse, L. A., Mang, O. W. K., dan Yue, L. (2013). Sex difference in the incidence of nasopharyngeal carcinoma in Hong Kong 1983-2008: Suggestion of a potential protective role of oestrogen. *European Journal of Cancer*, 49(1), 150–155.





Effectiveness of Norepinephrine-Vasopressin Combination in Reducing Mortality in Septic Shock Patients: A Scoping Review

Ratih Puspita Febrinasari¹, Kenneth Tan², Astrida Fesky Febrianty² and Yusuf Ari Mashuri^{1*}

¹Department of Pharmacology, Faculty of Medicine, Universitas Sebelas Maret, Jl. Ir. Sutami 36A, Surakarta, Indonesia, 57126.

²Undergraduate Program of Medicine, Faculty of Medicine, Universitas Sebelas Maret, Jl. Ir. Sutami 36A, Surakarta, Indonesia, 57126.

*email korespondensi: yusufmashuri@staff.uns.ac.id

Received 25 August 2021, Accepted 17 January 2022, Published 15 March 2022

Abstract Sepsis and septic shock are the major health problems worldwide, including in Indonesia. Sepsis and septic shock are medical emergencies that require adequate prompt resuscitation to reverse tissue hypo-perfusion, which will prevent patient mortality. The latest international guideline on septic shock treatment recommended norepinephrine as a first-line vasopressor followed by dopamine and dobutamine as an alternative vasopressor. However, the practices still vary. Therefore, a scoping review is required to scope the existing article, summarize scientific evidence, and give a bearing on future research regarding the effectiveness of norepinephrine-vasopressin combination in reducing mortality in septic shock patients. This scoping review was covered articles published after 2011. A total of 953 articles were collected. Seven articles comprised of 5 systematic reviews, 1 randomized controlled trial, and 1 cohort study with a total 21,670 of patients, were included for qualitative synthesis. From the analysis, there had not been enough scientific evidence to conclusively determine the combination of vasopressors as the best therapeutic outcome of sepsis treatment. In conclusion, based on the existing articles there is inadequate scientific evidence to definitively conclude the effectiveness of the combination of vasopressors and norepinephrine for the treatment of septic shock patients. Further research is needed to explore the effectiveness of the norepinephrine-vasopressin combination in reducing mortality in septic shock patients.

Keywords: norepinephrine; septic shock; vasopressin

1. Introduction

Sepsis is a life-threatening state of organ dysfunction due to infection that causes dysregulation of the immune response (Cheng *et al.*, 2019; Seymour *et al.*, 2016; Sinto *et al.*, 2018). Meanwhile, a septic shock is a state of sepsis with the addition of circulatory and metabolic abnormalities that required to start of vasopressors immediately to maintain a mean arterial pressure (MAP) 65 mm Hg or greater, and a serum lactate level greater than 2,0 mmol/L following adequate fluid resuscitation (Shankar-Hari *et al.*, 2016). Delayed detection and treatment of sepsis can lead to death (Sinto *et al.*, 2018).

Sepsis and septic shock has been major health problem worldwide (Fleischmann *et al.*, 2016). Although the global epidemiological burden of sepsis is difficult to determine, the recent global data of the incidents of sepsis in seven high-income countries showed that 19,4 million

people suffer from sepsis annually, 5,3 million of those people end with death (Fleischmann *et al.*, 2016; Rudd *et al.*, 2020). A study also estimated that most people with sepsis are citizens of middle to lower-income countries, including Indonesia (Fleischmann *et al.*, 2016).

Sepsis and septic shocks are medical emergencies condition that requires early recognition and adequate prompt resuscitation to reverse tissue hypo-perfusion, which will prevent patient mortality (Dugar *et al.*, 2020; Rhodes *et al.*, 2017). Besides resuscitation with crystalloid, tissue hypo-perfusion can also be reversed by administering vasopressors that could increase blood pressure by inducing vasoconstriction, which will improve tissue perfusion (Ospina-Tascón *et al.*, 2020; Rhodes *et al.*, 2017). The latest international guideline on sepsis treatment recommended norepinephrine as a first-line vasopressor and the addition of vasopressin or epinephrine are recommended to achieve the targeted MAP (Rhodes *et al.*, 2017). Dopamine and dobutamine were recommended as alternative vasopressors where dopamine can be used in bradycardic patients or patients with a lower risk of tachyarrhythmia, while dobutamine is used in patients suffering from persistent hypo-perfusion, despite receiving vasopressors (Rhodes *et al.*, 2017; Russel, 2019). However the use of dopamine and dobutamine instead of norepinephrine still have a weak recommendation due to the low quality of evidence and more trials are needed to accurately confirm these recommendations (Cheng *et al.*, 2019; Rhodes *et al.*, 2017).

This scoping review was conducted to investigate evidence on the effectiveness of norepinephrine-vasopressin combination for the treatment of septic shock patients. More specifically, this scoping review will scope the existing article, summarize scientific evidence, and give a bearing on future research regarding the effectiveness of norepinephrine-vasopressin combination in reducing mortality in septic shock patients.

2. Material and Methods

2.1. Eligibility criteria

This review used a scoping review design. The included articles must be published after the year 2011, from any country in the world, written in English, and investigated the use of norepinephrine, vasopressin, and/or epinephrine in adult septic shock patients (above 18 years old).

2.2. Information sources and study selection process

Articles were searched from several databases. The databases included were PubMed PMC, Science Direct, and ProQuest. Boolean logic utilised as follows, ((Septic Shock OR Endotoxic Shock OR Toxic Shock OR Toxic Shock Syndrome) AND (Norepinephrine OR Arterenol OR Levarterenol OR Levonor OR Levonorepinephrine OR Levophed OR Noradrenaline) AND ((Epinephrine OR 4-(1-Hydroxy-2-(methylamino)ethyl)-1,2-benzediol

OR Adrenaline OR Epifrin OR Epitrate OR Lyophrin OR Medihaler-Epi) OR (Vasopressin OR Antidiuretic Hormones OR Pitressin OR Vasopressin (USP) OR beta-hypophamine) AND (RCT OR Randomized Controlled Trial))). The publication date of the articles was between 2011 to 2020.

3. Results and Discussion

We conducted articles search in PubMed PMC, Science Direct, and ProQuest (Figure 1). Several articles were also found from hand searching in the Journal of Critical Care Medicine. There were 803 articles from PubMed PMC, 153 articles from Science Direct, and 10 articles from ProQuest. From the 966 articles obtained, there were 14 duplicates, resulting in a total of 953 included articles.

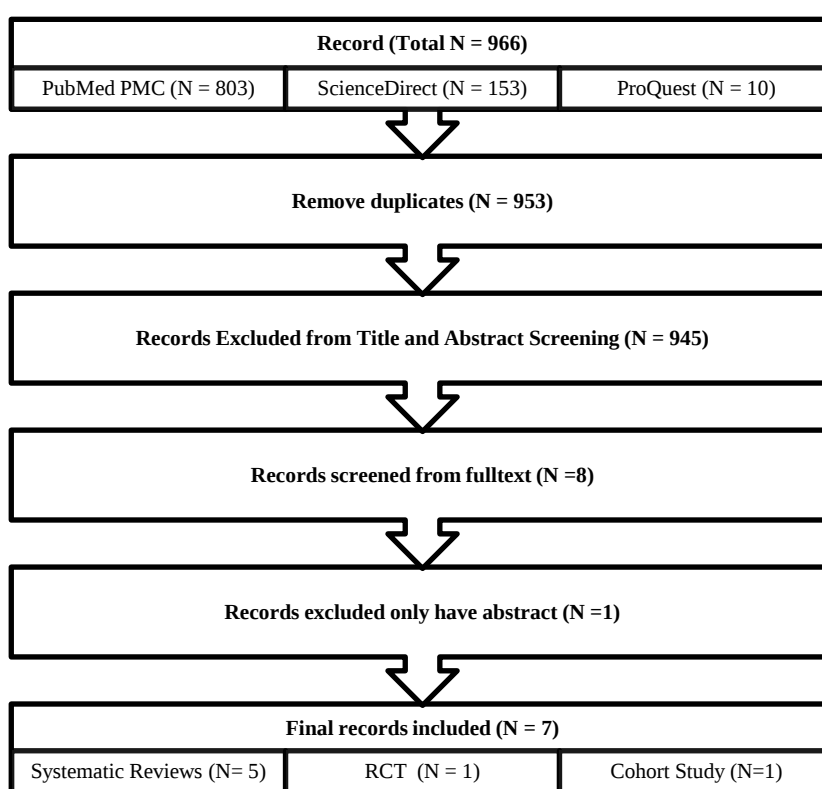


Figure 1. Flow chart for the study selection that search in PubMed PMC, Science Direct, and ProQuest (Page *et al.*, 2021).

After abstract screened in the further step, there were 684 excluded articles as they were unrelated to adult septic shock, 217 unrelated to norepinephrine, 13 unrelated to vasopressin and epinephrine, and 31 unrelated to norepinephrine-vasopressin or norepinephrine-epinephrine combination. Therefore, eight articles went through full-text reading. Afterwards, 1 journal was excluded as it only had an abstract. Finally, there were seven articles included for qualitative synthesis.

The included articles comprise five systematic reviews, one randomized controlled trial, and one cohort study. A total of 21,411 patients were included in the five systematic reviews, 60 from the randomized controlled trial, and 199 from the cohort study. In total, 21,670 patients

were included in the qualitative synthesis of this scoping review. A qualitative synthesis of the seven articles that met the inclusion criteria were summarized in Table 1.

Table 1. Summary of included articles that search in PubMed PMC, Science Direct, and ProQuest.

Author	Study Design	Number of Patients	Research Results
(Mahmoud & Ammar, 2012)	Randomized Controlled Trial	60	The addition of epinephrine to norepinephrine showed positive results for cardiovascular parameters, but negative results for serum lactate and systemic pH when compared to the addition of dobutamine to norepinephrine.
(Ammar <i>et al.</i> , 2019)	Cohort	199	The administration of epinephrine when patients are receiving norepinephrine at a dose of 37-133 µg/min is associated with better hemodynamic stability.
(McIntyre <i>et al.</i> , 2018)	Systematic Review	3,008	The addition of vasopressin to catecholamine vasopressors is associated with a lower risk of atrial fibrillation when compared to catecholamine vasopressors.
(Chen <i>et al.</i> , 2019)	Systematic Review	5,928	The combination of norepinephrine-epinephrine showed better 28-day mortality when compared to the combination of norepinephrine-vasopressin.
(Cheng <i>et al.</i> , 2019)	Systematic Review	5,767	Although the study contains the combinations of norepinephrine-epinephrine and norepinephrine-vasopressin but did not compare the two combinations on the same parameters.
(Oba & Lone, 2014)	Systematic Review	2,811	The combination of norepinephrine and low dose vasopressin is associated with significantly lower mortality when compared with dopamine. It is not so with the combination of norepinephrine-epinephrine.
(Zhou <i>et al.</i> , 2015)	Systematic Review	3,819	The combination of norepinephrine-vasopressin showed a lower probability for mortality compared to the combination of norepinephrine-terlipressin (a synthetic analogue of vasopressin).

From the 7 articles that met the inclusion criteria, 3 articles did not directly compare the norepinephrine-epinephrine and norepinephrine-vasopressin combinations. One randomized controlled trial compared the combinations norepinephrine-epinephrine and norepinephrine-dobutamine where positive effects on hemodynamics and negative effects on serum lactate and systemic pH were found in combinations with epinephrine compared with the addition of dobutamine. Despite showing that the norepinephrine-epinephrine resulted in a better outcome, it did not compare it with the combination of norepinephrine-vasopressin (Mahmoud & Ammar, 2012). The same limitation was found in the cohort study, where they studied the norepinephrine-epinephrine combination but did not compare it with the norepinephrine-

vasopressin combination. Therefore, despite the administration of epinephrine at a certain dose with the combination of norepinephrine resulted in hemodynamic stability, it did not answer the research question (Ammar *et al.*, 2019). The timing of norepinephrine initiation needs to be considered in septic shock patients as an important key role to life support according to the 28-day mortality rate in early NE administration (within two hours) was 29,1% and in late NE administration (after two hours) was 43.3% (Bai *et al.*, 2014). A randomized clinical trial showed a significant association between 6 hours of improvement in septic shock patients after early norepinephrine administration (Permpikul *et al.*, 2019).

A systematic review compared several combinations of vasopressors, including norepinephrine-epinephrine and norepinephrine-dobutamine. However, those two combinations were not compared on the same parameters and did not answer the research question as it did not compare the combinations norepinephrine-epinephrine and norepinephrine-vasopressin (Cheng *et al.*, 2019).

Four systematic reviews showed the comparison of the combinations of norepinephrine-epinephrine and norepinephrine-vasopressin in septic shock patients. However, it was difficult to definitively determine the better combination as those 4 systematic reviews evenly split between the two combinations. The systematic review done by McIntyre *et al.*, (2018) showed that the addition of vasopressin to catecholamine vasopressors was associated with a lower risk of atrial fibrillation compared to catecholamine vasopressors given alone. This study showed that the addition of vasopressin to norepinephrine reduced the incidence of atrial fibrillation, compared to the norepinephrine-epinephrine combination as both are catecholamine vasopressors. Vasopressin could spare adrenergic stimulation by catecholaminergic vasopressors and lower the rate also shorter the duration of atrial fibrillation and should be given only in patients with a high level of cardiac output (McIntyre *et al.*, 2018; Vincent & De Backer, 2013). The systematic review conducted by Oba & Lone, (2014) also showed that compared to dopamine, the combination of norepinephrine-vasopressin showed lower mortality than the combination of norepinephrine-epinephrine. Low-dose vasopressin can significantly reduce mortality compared with dopamine as the vasopressin could prevent myocardial dysfunction and cardiomyopathy by decreasing heart rate without lowering cardiac output (Oba & Lone, 2014; Pollard *et al.*, 2015). Both of these systematic reviews showed that the combination of norepinephrine-vasopressin resulted in a better therapeutic outcome for septic shock patients (McIntyre *et al.*, 2018; Oba & Lone, 2014). However, the other two systematic reviews showed otherwise.

The systematic review done by Chen *et al.*, (2019) showed that the combination of norepinephrine-epinephrine resulted in lower mortality (14,8%) when compared to the

combination of norepinephrine-vasopressin (2,4%). This study also found in refractory to other vasopressors patients, low-dose vasopressin can effectively raise blood pressure and may have other potential physiologic benefits. The synergistic effect of the combination agents could decrease the dosage and adverse effects and was accounted for the top three therapeutic regimens (Chen *et al.*, 2019; Russel, 2019). Moreover, the systematic review done by Zhou *et al.*, (2015) showed similar results, with norepinephrine-epinephrine associated with lower mortality when compared to norepinephrine combined with terlipressin, which is a synthetic analogue of vasopressin. Another study showed no significant difference in mortality between the norepinephrine-vasopressin group compared with the norepinephrine group which combination therapy is only used in resistant septic shock patients (Raza *et al.*, 2020).

This scoping review showed that there had not been adequate scientific evidence to conclusively determine the combination of vasopressors that would lead to the best therapeutic outcome. Despite the results being inconclusive, the review has given a scope of the existing article, summarized scientific evidence, and gave a bearing on future research regarding the effectiveness of norepinephrine-vasopressin combination in reducing mortality in septic shock patients. However, there are limitations in this review: (1) the small number of articles that included and a heterogeneous study method; (2) the results of this review depends on the quality of available studies; (3) only English written studies were included.

4. Conclusion

In conclusion, based on the existing articles there is inadequate scientific evidence to definitively conclude the effectiveness of the combination of vasopressors and norepinephrine for the treatment of septic shock patients. Further research is needed to explore the effectiveness of the norepinephrine-vasopressin combination in reducing mortality in septic shock patients.

Acknowledgement

Not applicable

Conflict of Interest

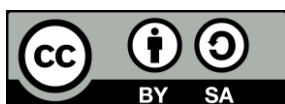
All authors declared that there was no conflict of interest.

References

- Ammar, M. A., Limberg, E. C., Lam, S. W., Ammar, A. A., Sacha, G. L., Reddy, A. J., and Bauer, S. R. (2019). Optimal norepinephrine-equivalent dose to initiate epinephrine in patients with septic shock. *Journal of Critical Care*, 53, 69–74. <https://doi.org/10.1016/j.jcrc.2019.05.024>
- Bai, X., Yu, W., Ji, W., Lin, Z., Tan, S., Duan, K., and Li, N. (2014). Early versus delayed administration of norepinephrine in patients with septic shock. *Critical Care* 2014, 18(5), 1–8. 10.1186/S13054-014-0532-Y
- Chen, C., Pang, L., Wang, Y., Wen, T., Yu, W., Yue, X., and Liao, W. (2019). Combination era, using combined vasopressors showed benefits in treating septic shock patients: a network meta-analysis of randomized controlled trials. *Annals of Translational Medicine*,

- 7(20), 535–535. 10.21037/atm.2019.09.134
- Cheng, L., Yan, J., Han, S., Chen, Q., Chen, M., Jiang, H., and Lu, J. (2019). Comparative efficacy of vasoactive medications in patients with septic shock: a network meta-analysis of randomized controlled trials. *Critical care*, 23(1), 168. <https://doi.org/10.1186/s13054-019-2427-4>
- Dugar, S., Choudhary, C., and Duggal, A. (2020). Sepsis and septic shock: Guideline-based management. *Cleveland Clinic Journal of Medicine*, 87(1), 53–64. 10.3949/CCJM.87A.18143
- Fleischmann, C., Scherag, A., Adhikari, N. K. J., Hartog, C. S., Tsaganos, T., Schlattmann, P., and Reinhart, K. (2016). Assessment of global incidence and mortality of hospital-treated sepsis current estimates and limitations. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 193(3), 259–272. 10.1164/rccm.201504-0781OC
- Mahmoud, K., and Ammar, A. (2012). Norepinephrine supplemented with dobutamine or epinephrine for the cardiovascular support of patients with septic shock. *Indian Journal of Critical Care Medicine*, 16(2), 75–80. 10.4103/0972-5229.99110
- McIntyre, W. F., Um, K. J., Alhazzani, W., Lengyel, A. P., Hajjar, L., Gordon, A. C., and Belley-Côté, E. P. (2018). Association of vasopressin plus catecholamine vasopressors vs catecholamines alone with atrial fibrillation in patients with distributive shock a systematic review and meta-Analysis. *JAMA - Journal of the American Medical Association*, 319(18), 1889–1900. 10.1001/jama.2018.4528
- Oba, Y., and Lone, N. A. (2014). Mortality benefit of vasopressor and inotropic agents in septic shock: A Bayesian network meta-analysis of randomized controlled trials. *Journal of Critical Care*, 29(5), 706–710. 10.1016/j.jcrc.2014.04.011
- Ospina-Tascón, G. A., Hernandez, G., and Bakker, J. (2020). Should we start vasopressors very early in septic shock? *Journal of Thoracic Disease*, 12(7), 3893. 10.21037/JTD.2020.02.21
- Page, M. J., McKenzie, J. E., Bossuyt, P. M., Boutron, I., Hoffmann, T. C., Mulrow, C. D., Shamseer L., Tetzlaff, J.M., Aki, E.A., Brennan, S.E., Chou, R., Glanville, J., Grimshaw, J.M., Hróbjartsson, A., Lalu, M.M., Li, T., Loder, E.W., Mayo-Wilson, E., McDonald, S., McGuinness, L. A., Stewart, L.A., Thomas, J., Tricco, A.C., Welch, V.A., Whiting, P., and Moher, D. (2021). The PRISMA 2020 statement: An updated guideline for reporting systematic reviews. *PLOS Medicine*, 18(3), e1003583. 10.1371/JOURNAL.PMED.1003583
- Permpikul, C., Tongyoo, S., Viarasilpa, T., Trainarongsakul, T., Chakorn, T., and Udompanturak, S. (2019). Early use of norepinephrine in septic shock resuscitation (CENSER) a randomized trial. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 199(9), 1097–1105. 10.1164/rccm.201806-1034OC
- Pollard, S., Edwin, S. B., and Alaniz, C. (2015). Vasopressor and Inotropic Management Of Patients With Septic Shock. *Pharmacy and Therapeutics*, 40(7), 438. Retrieved from /pmc/articles/PMC4495871/
- Raza, H. A., Arshad, A., Ayaz, A., Raja, M. H. R., Gauhar, F., Khan, M., and Jamil, B. (2020). Vasopressin in Conjunction With Norepinephrine in Septic Shock: A Retrospective Cohort Study From a Low Middle-Income Country. *Critical Care Explorations*, 2(11), e0274. 10.1097/CCE.0000000000000274
- Rhodes, A., Evans, L. E., Alhazzani, W., Levy, M. M., Antonelli, M., Ferrer, R., and Dellinger, R. P. (2017). Surviving Sepsis Campaign: International Guidelines for Management of Sepsis and Septic Shock: 2016. *In Intensive Care Medicine*. 43. 10.1007/s00134-017-4683-6
- Rudd, K. E., Johnson, S. C., Agesa, K. M., Shackelford, K. A., Tsoi, D., Kievlan, D. R., and Naghavi, M. (2020). Global, regional, and national sepsis incidence and mortality, 1990–2017: analysis for the Global Burden of Disease Study. *The Lancet*, 395(10219), 200–211. 10.1016/S0140-6736(19)32989-7

- Russel, J. A. (2019). Vasopressor therapy in critically ill patients with shock. *Intensive Care Medicine*, 45(11), 1503–1517. 10.1007/s00134-019-05801-z
- Seymour, C. W., Liu, V. X., Iwashyna, T. J., Brunkhorst, F. M., Rea, T. D., Scherag, A., and Angus, D. C. (2016). Assessment of Clinical Criteria for Sepsis: For the Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). *JAMA: Journal of the American Medical Association*, 315(8), 762–774. 10.1001/JAMA.2016.0288
- Shankar-Hari, M., Phillips, G. S., Levy, M. L., Seymour, C. W., Liu, V. X., Deutschman, C.S., Angus, D.C., Rubenfeld, G.D., and Singer, M. (2016). Developing a New Definition and Assessing New Clinical Criteria for Septic Shock: For the Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). *JAMA: Journal of the American Medical Association*, 315(8), 775–787. 10.1001/JAMA.2016.0289
- Sinto, R., Suwanto, S., and Widodo, D. (2018). Comparison of Survival Prediction with Single versus Combination Use of Microcirculation End Point Resuscitation in Sepsis and Septic Shock. *Acta Medica Indonesiana*, 50(4), 275–282.
- Vincent, J. L., and De Backer, D. (2013). Circulatory shock. *The New England journal of medicine*, 369(18), 1726–1734. <https://doi.org/10.1056/NEJMr1208943>
- Zhou, F., Mao, Z., Zeng, X., Kang, H., Liu, H., Pan, L., and Hou, P. C. (2015). Vasopressors in septic shock: A systematic review and network meta-analysis. *Therapeutics and Clinical Risk Management*, 11, 1047–1059. 10.2147/TCRM.S80060



© 2022 by the authors. Submitted for possible open access publication under the terms and conditions of the Creative Commons Attribution-ShareAlike 4.0 International (CC BY-SA 4.0) license (<https://creativecommons.org/licenses/by-sa/4.0/>).



Aktivitas Antibiofilm Ekstrak dan Fraksi-Fraksi Biji Pinang (*Areca catechu* L.) Terhadap *Staphylococcus aureus* ATCC 25923

Claudius Hendraman B. Tobi, Opstaria Saptarini dan Ismi Rahmawati*

Program Studi S2 Farmasi, Fakultas Farmasi Universitas Setia Budi Surakarta, Jl. Letjen Sutoyo, Mojosongo, Jebres, Surakarta-57127.

*email korespondensi: ismirahmawati@setiabudi.ac.id

Received 12 August 2020, Accepted 18 January 2022, Published 15 March 2022

Abstrak: Biofilm merupakan kumpulan dari sel-sel mikrobial yang melekat secara ireversibel pada suatu permukaan dan terbungkus dalam matriks EPS (*Extracellular Polymeric Substances*). Salah satu bakteri infeksius yang memproduksi biofilm adalah *S. aureus*. Biji pinang diketahui mengandung flavonoid, alkaloid dan tanin yang memiliki mekanisme antibiofilm dan antibakteri. Tujuan dari penelitian ini adalah untuk mengetahui aktivitas antibiofilm ekstrak dan fraksi biji pinang terhadap bakteri *S. aureus*. Ekstraksi biji pinang dilakukan dengan metode maserasi, fraksinasi dilakukan dengan metode ekstraksi cair-cair menggunakan pelarut air, etil asetat dan n-heksan. Aktivitas penghambatan dan degradasi biofilm dilakukan dengan metode pewarnaan kristal violet yang dibaca pada panjang gelombang 595 nm. Persen penghambatan dan degradasi yang diperoleh dianalisis menggunakan uji statistik ANAVA dua arah. Persen penghambatan dan degradasi tertinggi ditunjukkan oleh ekstrak etanol yaitu secara berturut-turut 70,17% dan 54% dengan nilai IC_{50} secara berturut-turut yaitu -0,4 mg/ml dan 5,9 mg/ml. Hasil uji statistik menunjukkan setiap kelompok sampel dan konsentrasi memberikan pengaruh yang signifikan pada persen penghambatan dan degradasi biofilm.

Kata kunci: antibiofilm; ekstrak; fraksi; biji pinang; *S. aureus*

Abstract. Antibiofilm Activity of Areca Nut (*Areca catechu* L.) Extract and Fractions Against *Staphylococcus aureus* ATCC 25923. Biofilm is an association of microbial cells that are irreversibly attached to a surface and encased in an EPS matrix (*Extracellular Polymeric Substances*). One of infectious bacteria that produce biofilms is *S. aureus*. Areca nut seed is known containing flavonoid, alkaloid and tannin that have antibiofilm and antibacterial mechanism. This study aimed to determine the antibiofilm and antibacterial activity of areca nut extracts and fractions against *S. aureus* bacteria. Areca nut extraction was done by maceration method, fractionation was carried out by liquid-liquid extraction method using water, ethyl acetate and n-hexane as solvent. Biofilm inhibition and degradation activities were carried out by violet crystal staining method which was read at a wavelength of 595 nm. Percent of inhibition and degradation obtained were analyzed using a two-way ANOVA statistical test. The highest percentage of inhibition and degradation was shown by ethanol extract were 70,17% and 54% against *S. aureus* with IC_{50} were -0,4 mg/ml and 5,9 mg/ml against *S. aureus*. Statistical test results showed that each sample and concentration groups had a significant effect on the percent inhibition and degradation of biofilms.

Keywords: antibiofilm; extract; fractions; areca nut seed; *S. aureus*

1. Pendahuluan

Biji pinang memiliki berbagai aktivitas antara lain ekstrak metanol terbukti memiliki aktivitas anti bakteri (Faden, 2018), beraktivitas antioksidan dan antibakteri (Shen *et al.*, 2017).

Shamim & Maryam (2017) dalam penelitiannya menggunakan ekstrak air, metanol dan etanol biji pinang sebagai antibiofilm terhadap *B. subtilis*. Hasil dari penelitian ini menunjukkan bahwa pada konsentrasi 100% masing-masing ekstrak biji pinang (ethanol, metanol dan air) memiliki aktifitas antibiofilm terhadap bakteri *B. subtilis* secara berturut-turut sebesar 40%, 30%, dan 60%. Konsentrasi ekstrak yang sama juga masing-masing memiliki aktivitas degradasi biofilm sebesar 40%. Aktivitas ini sangat dipengaruhi oleh kandungan fitokimia dalam biji pinang.

Senyawa catechin dan quercetin dilaporkan sebagai antibiofilm bakteri (Asahi *et al.*, 2014; Lee *et al.*, 2013). Mekanisme utama antibiofilm quercetin mencegah terjadinya adhesi bakteri, mempengaruhi jalur quorum-sensing, perubahan membran plasma bakteri, penghambatan efflux pumps, dan memblokir sintesis asam nukleat (Memariani *et al.*, 2019). Catechin pada daun teh memiliki mekanisme mengganggu biofilm yang sudah terbentuk dan menghambat pembentukannya (Asahi *et al.*, 2014). Hasil skrining fitokimia biji pinang menunjukkan beberapa kandungan senyawa antara lain alkaloid, flavonoid, tanin, triterpenoid, steroid, asam lemak, antrakuinon, glikosida jantung, fenol, asam amino, saponin (Peng *et al.*, 2015; Vinay & Chandrasekhar, 2019; Vastrad *et al.*, 2021). Hasil analisis LC-MS dari senyawa flavonoid antara lain rutin, myricetin, catechin, naringenin, quercetin, hesperetin, apigenin, luteolin (Vastrad *et al.*, 2021). Berdasarkan kandungan senyawa tersebut, terlihat bahwa senyawa catechin dan quercetin yang memiliki aktivitas antibiofilm berada dalam ekstrak biji pinang dengan pelarut yang lebih polar etanol dan metanol (Wang *et al.*, 2021). Penelitian terhadap aktivitas antibiofilm ekstrak etanol yang dilanjutkan dengan fraksinasi dengan pelarut air, etil asetat dan n-heksan biji pinang belum dilaporkan. Sehingga penelitian ini bertujuan mengetahui aktivitas antibiofilm ekstrak dan fraksi biji pinang terhadap bakteri *S. aureus*. Penggunaan antibiotik yang tidak tepat akan berdampak terhadap terjadinya resistensi. Bakteri *Streptococcus sp* dan *S. aureus* merupakan bakteri yang memiliki resistensi yang terbanyak di RSUD Bangil Kabupaten Pasuruan (Rachmawati *et al.*, 2020). Bakteri *S. aureus* menghasilkan biofilm yang menyebabkan sifat resisten pada bakteri tersebut. Pembentukan biofilm *S. aureus* melalui regulasi gen *agr*, *sarA* dan *sigB* (Archer *et al.*, 2011). Peneliti menggunakan ekstrak dan ketiga fraksi tersebut untuk melihat sampel mana yang memiliki aktivitas antibiofilm teraktif, dimana ketiga fraksi tersebut berada pada tingkat kepolaran yang berbeda.

2. Bahan dan Metode

2. 1. Bahan

Biji pinang (*Areca catechu*), etanol teknis 96% (Brataco; Tangerang, Indonesia), aquades (Smart-Lab; Tangerang, Indonesia), etil asetat >99,8% (Merck; Darmstadt, Jerman), n-heksan (Merck; Darmstadt, Jerman), pereaksi Dragendrof, pereaksi Liebermann Burchard, HCL 37%

(Merck; Darmstadt, Jerman), serbuk magnesium (Reidel de haen; Seelze, Jerman), FeCl_3 99% (Merck; Darmstadt, Jerman), NaOH 0,25 N (Merck; Darmstadt, Jerman), dan H_2SO_4 0,01 N (Merck; Darmstadt, Jerman). Bakteri *S. aureus* ATCC 25923, Brain Heart Infusion Broth (BHIB) (Merck; Darmstadt, Jerman), Nutrient Agar (NA) (Merck; Darmstadt, Jerman), Agar Darah (Oxoid; Hampshire, UK), kristal violet 1% (Sigma Aldrich; Singapore), NaCl fisiologis 0,9%, (Merck; Darmstadt, Jerman), H_2O_2 30% (Merck; Darmstadt, Jerman), Ciprofloxacin 200 mg/100 ml (Hexphram Jaya; Jakarta, Indonesia), DMSO >99,9% (Merck; Darmstadt, Jerman) dan Vogel Jhonson Agar (VJA) (Oxoid; Hampshire, UK), Kalium Telurit 1% (Neogen; Lancashire, UK).

2.2. Metode

2.2.1. Ekstraksi

Biji pinang diambil dari Waena, Jayapura, Papua diambil pada pagi hari dalam keadaan segar dan sudah matang, ditunjukkan dengan kulit buah hijau, sedikit kekuningan dengan tekstur daging yang belum mengeras. Biji pinang yang telah diambil dideterminasi di laboratorium B2P2TOOT Tawangmangu. Penyiapan ekstrak dilakukan dengan pembuatan simplisia biji pinang yang dibuat serbuk dengan cara simplisia diblender. Serbuk biji pinang diambil 500 gram dan direndam dengan etanol 96% (1:10) dalam wadah kaca. Maserasi dilakukan selama 24 jam pada suhu ruang dengan sesekali dilakukan pengadukan selama 6 jam pertama. Maserat disaring menggunakan kertas Whatman no. 1 kemudian dipekatkan dengan *vacuum rotary* evaporator pada suhu 55°C hingga diperoleh ekstrak kental dan dihitung rendemennya.

2.2.2. Standarisasi ekstrak

Penetapan susut pengeringan, penetapan kadar air dan kadar abu dilakukan berdasarkan metode yang terdapat pada Farmakope Herbal Indonesia (Kementrian Kesehatan RI, 2017), pengujian angka lempeng total dilakukan berdasarkan metode Farmakope Indonesia edisi VI (Kementrian Kesehatan RI, 2020).

2.2.3. Fraksinasi cair-cair ekstrak

Metode fraksinasi adalah ekstraksi cair-cair terhadap ekstrak etanol biji pinang menggunakan pelarut n-heksan, etil asetat dan air. Ekstrak etanol biji pinang sebanyak 20 gram dilarutkan sedikit dengan etanol, kemudian dipartisi dengan air 50 ml dan pelarut n-heksan 50 ml ke dalam corong pisah yang diulang sebanyak 3 kali. Fraksi n-heksan merupakan filtrat yang berada di atas dan fraksi air merupakan filtrat yang berada di bawah. Fraksi n-heksan dipisahkan dari fraksi air dan ditampung kemudian dipekatkan dengan *rotary evaporator* dengan suhu penangas 50°C . Fraksi air sisa dari fraksi n-heksan kemudian dipartisi dengan pelarut etil asetat

50 ml menggunakan corong pisah yang diulang sebanyak 3 kali. Fraksi etil asetat merupakan filtrat yang terletak di atas dan fraksi air terletak di bawah. Fraksi etil asetat dipisahkan dari fraksi air kemudian dipekatkan dengan *rotary evaporator* dengan suhu penangas 50 °C. Filtrat sisa fraksinasi dengan etil asetat adalah fraksi air yang kemudian dikeringkan pada *water bath*.

2.2.4. Identifikasi kandungan kimia ekstrak dan fraksi

Identifikasi kandungan kimia ekstrak dan fraksi biji pinang dilakukan menggunakan metode yang ada pada buku Metode Fitokimia: Penuntun Cara Modern Menganalisis Tumbuhan (Endarini, 2016). Identifikasi bakteri meliputi identifikasi koloni, identifikasi biokimia dan pembuatan suspensi bakteri dilakukan menggunakan metode yang digunakan oleh Agustie & Samsumaharto (2013).

2.2.5. Persiapan sampel uji

Kontrol uji yang digunakan berupa ekstrak etanolethanol, fraksi air, etil asetat dan n-heksan biji pinang. Pembuatan larutan uji diawali dengan menimbang tiap-tiap sampel sebanyak 4, 6, 8 dan 10 mg kemudian dilarutkan masing-masing dalam DMSO 10% hingga 10 ml sehingga diperoleh masing-masing konsentrasi sebesar 0,4; 0,6; 0,8 dan 1 mg/ml Kemudian diambil volume yang dibutuhkan untuk pengujian. Pembuatan larutan kontrol positif dilakukan dengan mengambil sediaan injeksi ciprofloxacin 200 mg/100 ml sebanyak 0,5 ml dan di-addkan dengan aquades steril hingga 10 ml sehingga dihasilkan konsentrasi sebesar 1 mg/ml.

2.2.6. Optimasi waktu pembentukan biofilm

Optimasi waktu pembentukan biofilm dilakukan menggunakan suspensi bakteri *Staphylococcus epidermidis* ATCC 12228. Suspensi disetarakan dengan Mc Farlan 0,5 diambil sebanyak 200 µL dimasukan ke tiap well kemudian diinkubasi pada suhu 37 °C. Waktu inkubasi dilakukan pengamatan pada hari ke 1, 2 dan 3. Setelah masa inkubasi, microplate dicuci menggunakan air steril sebanyak tiga kali kemudian 200 µL larutan kristal violet 1% dimasukkan ke dalam tiap sumuran dan diinkubasi pada suhu ruang selama 15 menit. Microplate dicuci dengan menggunakan air steril sebanyak tiga kali dan dibiarkan kering pada suhu ruang. Setelah microplate kering, 200 µL etanol etanol96% dimasukkan ke dalam tiap sumuran dan diinkubasi pada suhu ruang selama 15 menit. Selanjutnya dilakukan pembacaan OD (*Optical Density*) menggunakan alat iMark-Biorad Microplate Reader pada panjang gelombang 490nm, 595nm dan 655nm. Penggunaan ketiga panjang gelombang tersebut bertujuan untuk membandingkan panjang gelombang manakah yang paling optimal dalam membaca pertumbuhan biofilm yang ditunjukkan dengan hasil nilai OD terbesar. Panjang gelombang dan waktu inkubasi yang paling optimal akan digunakan dalam uji aktivitas penghambatan dan degradasi biofilm.

2.2.7. Uji aktivitas penghambatan pembentukan biofilm

Uji aktivitas penghambatan pembentukan biofilm dilakukan dengan memasukkan sebanyak 70 µL medium BHI, 70 µL suspensi bakteri dan 70 µL larutan uji pada tiap sumuran, kecuali sumuran kontrol negatif kemudian diinkubasi pada suhu 37 °C selama waktu inkubasi optimal. Setelah masa inkubasi, microplate dicuci dengan air steril kemudian ditambahkan 200 µL larutan kristal violet 1% ke dalam tiap sumuran dan diinkubasi pada suhu ruang selama 15 menit. Microplate dicuci dengan menggunakan air steril sebanyak tiga kali dan dibiarkan kering pada suhu ruang. Setelah microplate kering, 200 µL etanol 96% dimasukkan ke dalam tiap sumuran dan diinkubasi pada suhu ruang selama 15 menit. Selanjutnya dilakukan pembacaan OD menggunakan microplate reader pada panjang gelombang 595nm. Masing-masing uji dibuat replikasi 3 kali.

2.2.8. Uji aktivitas degradasi pembentukan biofilm

Uji aktivitas degradasi pembentukan biofilm dilakukan dengan menambahkan 70 µL medium BHI + 70 µL suspensi bakteri yang setara dengan $1,5 \times 10^6$ CFU/mL ke dalam tiap sumuran kemudian diinkubasi pada suhu 37 °C selama waktu inkubasi optimal. Setelah masa inkubasi, isi sumuran dicuci menggunakan air steril kemudian dimasukkan larutan uji sebanyak 70 µL kemudian microplate kembali diinkubasi pada suhu 37 °C selama 90 menit. Selanjutnya dilakukan cara yang sama pada uji aktivitas penghambatan pembentukan biofilm untuk menentukan degradasi biofilm. Persentasi penghambatan dan degradasi biofilm dapat dihitung dengan rumus Persamaan 1.

$$\% \text{ Penghambatan biofilm} = \frac{\text{OD Kontrol Negatif} - \text{OD Sampel}}{\text{OD Kontrol Negatif}} \times 100\%$$

Persamaan 1. Persentasi penghambatan dan degradasi biofilm. Keterangan : OD (*Optical Density*).

Penentuan nilai IC₅₀ dihitung setelah diperoleh rata-rata persen penghambatan dan degradasi pembentukan biofilm dari masing-masing konsentrasi ekstrak dan fraksi-fraksi. Penentuan IC₅₀ menggunakan persamaan garis regresi linear antara persen penghambatan/degradasi pembentukan biofilm dengan konsentrasi ekstrak dan fraksi-fraksi untuk melihat hubungan antara konsentrasi dengan persen penghambatan/degradasi biofilm dalam menghambat/mendegradasi 50% biofilm.

2.2.9. Analisis data

Hasil pembacaan merupakan nilai absorbansi yang menggambarkan kuantitas pembentukan biofilm dan degradasi biofilm. Analisis data menggunakan SPSS statistik dengan nilai signifikan $p < 0,05$. Digunakan uji ANAVA dua arah apabila data yang diperoleh

terdistribusi normal dan homogen sedangkan digunakan uji non parametrik apabila data yang diperoleh tidak terdistribusi normal dan tidak homogen.

3. Hasil dan Pembahasan

Serbuk kering yang di dapat dari simplisia biji pinang dari 1.000 gram dengan rendemen 50%. Ekstrak kental yang diperoleh dari evaporasi maserat sebesar 144,76 gram dengan rendemen 28,95 %. Penetapan nilai rendemen ekstrak kental biji pinang sudah sesuai dengan Farmakope Herbal Indonesia yaitu tidak kurang 16,50% (Kementrian Kesehatan RI, 2017). Nilai ini sesuai dengan penetapan rendemen ekstrak kental biji pinang dalam Farmakope Herbal Indonesia yaitu tidak kurang 16,50% (Kementrian Kesehatan RI, 2017). Persentase perolehan hasil ekstrak untuk mengetahui jumlah simplisia yang dibutuhkan untuk membuat sejumlah ekstrak kental biji pinang. Nilai rendemen yang tinggi menunjukkan banyaknya komponen senyawa bioaktif yang dapat disari dari ekstrak (Nurhayati *et al.*, 2009).

Etanol merupakan suatu cairan mudah menguap yang biasa digunakan sebagai pelarut bagi kebanyakan senyawa organik. Etanol bersifat pelarut universal dapat melarutkan senyawa polar maupun non polar. Itu sebabnya etanol juga bisa bercampur dengan air. Kepolaran etanol disebabkan adanya gugus –OH yang bersifat polar, sementara gugus etil (CH_3CH_2-) merupakan gugus non polar (McMurry, 2012). Etanol 96% dipertimbang sebagai cairan penyari karena lebih efektif, kapang dan kuman sulit tumbuh dalam etanol 20% ke atas, tidak beracun, netral, absorpsinya baik, dapat bercampur dengan air dalam segala perbandingan, panas yang diperlukan untuk pemekatan lebih sedikit. Etanol dapat melarutkan alkaloid basah, minyak menguap, glikosida, kurkumin, kumarin, antrakuinon, flavonoid, damar dan klorofil. Lemak, malam tanin dan saponin hanya sedikit larut (Sa'dah & Henny, 2015).

Tabel 1. Hasil karakterisasi ekstrak etanol biji pinang dengan parameter susut pengeringan, kadar air, kadar abu, angka lempeng total dengan pengujian direplikasi sebanyak 3 kali.

Sampel	Parameter	Metode	Syarat mutu	Hasil uji	Satuan
Ekstrak etanol biji pinang	Susut pengeringan	Thermogravimetri	-	12,632% $\pm$ 0,104	%
	Kadar air	Thermogravimetri	<10%	8,374% $\pm$ 0,796	%
	Kadar abu	Gravimetri	<1,4%	0,879% $\pm$ 0,027.	%
	Angka lempeng total	Pour plate	$\leq 10^4/\text{g}$	<1 x 10 atau 0	Koloni/g

Hasil karakteristik ekstrak etanol biji pinang dapat dilihat pada Tabel 1. Nilai rata-rata susut pengeringan ekstrak etanol biji pinang yang diperoleh adalah 12,632% $\pm$ 0,104. Susut pengeringan menunjukkan besarnya senyawa yang menguap selama proses pengeringan. Senyawa- senyawa yang hilang antara lain: air, minyak atsiri, pelarut (ethanol) dan senyawa

lainnya yang mudah menguap. Nilai susut pengeringan dapat digunakan untuk memperkirakan jumlah simplisia yang dibutuhkan saat membuat ekstrak.

Nilai rata-rata kadar air ekstrak etanol biji pinang yang diperoleh adalah $8,374\% \pm 0,796$. Nilai ini sesuai dengan penetapan kadar air ekstrak biji pinang dalam Farmakope Herbal Indonesia yaitu tidak lebih dari 10% (Kementrian Kesehatan RI, 2017). Kadar air menentukan kualitas suatu ekstrak. Keberadaan air dalam ekstrak dapat mempengaruhi stabilitas ekstrak karena air merupakan media pertumbuhan mikroorganisme yang dapat merusak ekstrak.

Nilai rata-rata kadar abu ekstrak etanol biji pinang yang diperoleh adalah $0,879\% \pm 0,027$. Hasil penetapan kadar abu ekstrak biji pinang sesuai standar kualitas dalam Farmakope Herbal Indonesia tidak lebih dari 1,4% (Kementrian Kesehatan RI, 2017). Nilai ini menunjukkan kandungan mineral dan zat anorganik yang terkandung di dalam ekstrak. Prinsipnya dengan memanaskan ekstrak hingga senyawa organik dan turunannya terdestruksi dan menguap sampai hanya tinggal unsur mineral dan anorganik.

Hasil penetapan ALT ekstrak etanol biji pinang yang diperoleh adalah $<1 \times 10$ atau 0 koloni/g. Nilai ini menunjukkan jumlah koloni bakteri tiap 1 g ekstrak dikalikan faktor pengenceran, dengan kata lain tidak terdapat koloni pada media. Berdasarkan nilai ALT tersebut, diketahui bahwa ekstrak etanol biji pinang memenuhi persyaratan uji karena menunjukkan jumlah koloni sesuai yang ditetapkan pada syarat mutu yaitu $\leq 10^5$ koloni/g (BPOM, 2019).

Fraksinasi merupakan metode pemisahan senyawa organik berdasarkan kelarutan senyawa-senyawa tersebut dalam dua pelarut atau lebih yang tidak bercampur, biasanya antara pelarut air dan pelarut organik. Hasil fraksinasi dapat dilihat pada Tabel 2. Fraksinasi juga dikatakan sebagai ekstraksi cair cair. Pelarut yang digunakan dalam penelitian ini adalah n-heksan, etil asetat dan air dimana ketiga pelarut tersebut memiliki tingkat kepolaran yang berbeda secara berturut-turut dari nonpolar ke polar. Tujuan dari fraksinasi ini adalah memisahkan komponen-komponen senyawa bioaktif dari ekstrak etanol biji pinang berdasarkan tingkat kepolaran.

Tabel 2. Hasil persentase rendemen fraksinasi ekstrak etanol biji pinang dengan pelarut n-heksan, etil asetat dan air.

Sampel	Pelarut	Hasil (gram)	Rendemen (%)
20 g ekstrak etanol biji pinang	n-Heksan	1,02	5,1
	Etil asetat	4,33	21,65
	Air	11,13	55,65

Kuantitas suatu senyawa bioaktif dalam sebuah fraksi yang dapat mempengaruhi aktivitas fraksi tersebut ditentukan dengan perbedaan jumlah tiap fraksi. Bobot total ketiga fraksi adalah 16,48 g (82,4%) sedangkan bobot yang hilang adalah 3,52 (17,6%). Kehilangan bobot ini terjadi

selama proses fraksinasi dan evaporasi yang disebabkan adanya sisa sampel yang tidak terambil secara baik pada alat fraksinasi dan adanya susut pengeringan pada saat pemanasan pada water bath.

Identifikasi kandungan senyawa metabolit sekunder pada ekstrak ethanol, fraksi air, etil asetat dan n-heksan biji pinang meliputi uji flavonoid, tanin, alkaloid, kuinon, terpenoid, steroid dan saponin dapat dilihat pada Tabel 3. Hasil identifikasi pada tabel 3 terlihat bahwa ekstrak ethanol, fraksi air dan fraksi etil asetat biji pinang mengandung senyawa bioaktif yaitu flavonoid, tanin, alkaloid, kuinon, terpenoid dan saponin, sedangkan semua senyawa tersebut tidak teidentifikasi pada fraksi n-heksan. Senyawa-senyawa tersebut dapat ditarik oleh n-heksan tetapi kadarnya sangat sedikit sehingga tidak dapat teridentifikasi menggunakan metode pewarnaan. Senyawa lainnya yang dapat ditarik oleh n-heksan adalah lemak, karotenoid dan resin. Terdapat kelemahan identifikasi warna dibandingkan dengan metode kromatografi dalam hal akurasi sebagai uji pendahuluan. Kelemahan tersebut antara lain kualitas reagen yang buruk dapat mempengaruhi sensitifitasnya, selain itu kondisi dimana kadar senyawa yang sangat sedikit di dalam sampel sehingga tidak cukup kuat dalam bereaksi dengan reagen untuk menunjukkan warna yang sesuai.

Tabel 3. Identifikasi kandungan senyawa metabolit sekunder pada ekstrak ethanol, fraksi air, etil asetat dan n-heksan biji pinang. Keterangan: (+) positif: mengandung senyawa bioaktif; (-) negatif: tidak mengandung senyawa bioaktif.

Senyawa Bioaktif	Pereaksi	Pengamatan	Ekstrak	Fraksi air	Fraksi etil asetat	Fraksi n-heksan
Flavonoid	Mg + HCl pekat	Merah	+	+	+	-
Tanin	Air panas + FeCl	Hijau kehitaman	+	+	+	-
Alkaloid	HCl + Dragendorf	Endapan jingga	+	+	+	-
Kuinon	Air panas + NaOH	Merah	+	+	+	-
Terpenoid	CHCl ₃ + Lieberman Burchard	Merah	+	+	+	-
Steroid	CHCl ₃ + Lieberman Burchard	Biru	-	-	-	-
Saponin	Air panas + HCl 2N	Busa yang stabil $\pm$ 5 menit	+	+	+	-

Kandungan kimia utama dari pinang adalah polifenol, lemak, polisakarida, serat, dan protein. Biji pinang juga mengandung katekin, tanin (15%), gom dan alkaloid (Joshi *et al*, 2012). Peng *et al.*, (2015) juga melaporkan bahwa total kandungan alkaloid pada biji pinang

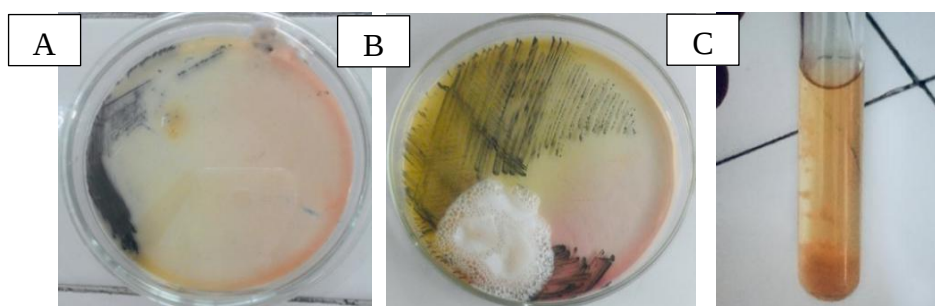
adalah sekitar 0.3-0.7%. Kandungan alkaloid utama dalam pinang yaitu metil nikotinat, etil nikotinat dan nikotin arekolin, arekaidin, guavakolin, guavasin, arekolidin, metil N-metilpiperidin-3-karboksilat, etil N-metilpiperidin-3-karboksilat, isoguvasin, dan homoarekolin. Flavonoid yang diisolasi dari biji pinang yaitu luteolin, isorhamnetin, krisoeriol, kuersetin; 4', 5'-dihidroksi-3', 5', 7-trimetoksiflavonon; 5, 7, 4-trihidroksi-3', 5'- dimetoksi flavanon; likuiritigenin dan jakarubin. Jenis utama senyawa tanin pada tanaman pinang adalah katekin dan epikatekin, diantaranya leukosianidin, prosianidin A1, prosianidin B1, prosianidin B2, arekatanin A1, arekatanin B1, arekatanin C1, arekatanin A2, arekatanin A3 dan arekatanin B2, asam galat. Senyawa triterpenoid yaitu sikloartenol diisolasi dari biji pinang. Lima asam lemak yang telah teridentifikasi pada biji pinang larut dalam etanol yaitu asam laurat, asam miristat, asam palmitat, asam stearat dan asam oleat. Asam p-hidroksibenzoat, epoksikoniferil alkohol, 4-[3'-(hidroksimetil) oksiran-2'-il] -2,6- dimetoksifenol, asam protokatekat dan asam isovanilat telah diisolasi dari biji pinang pada tahun 2010. Tahun 2012, resveratrol, asam ferulat, asam vanilat dan de-Ometilasi diiplodin.

Identifikasi bakteri *S. aureus* ditunjukkan pada Gambar 1. Gambar A pengujian dengan mengkultur *S. aureus* pada media VJA. Hasil positif ditunjukkan oleh koloni yang berwarna hitam dan warna kuning di sekitar koloni pada media VJA. Koloni hitam ini disebabkan karena *S. aureus* mampu mereduksi *potassium tellurite* (yang ditambahkan pada media) menjadi logam tellurium yang mengakibatkan koloni berwarna hitam sedangkan warna kuning di sekitar koloni diakibatkan adanya reaksi fermentasi manitol yang menyebabkan suasana menjadi asam sehingga *phenol red* dalam media berubah menjadi warna kuning (Jawetz *et al*, 2016).

Identifikasi biokimia *S. aureus* terdiri atas uji katalase dan uji koagulase. Tujuan uji katalase pada bakteri berbentuk kokus adalah untuk membedakan antara *Staphylococcus* dan *Streptococcus*, dimana kelompok *Staphylococcus* bersifat katalase dan koagulase positif. Uji katalase dilakukan dengan penambahan hidrogen peroksida (H_2O_2). H_2O_2 bersifat toksik terhadap sel karena bahan ini menginaktifkan enzim dalam sel. Katalase merupakan enzim yang mengkatalisa penguraian hidrogen peroksida menjadi H_2O dan O_2 yang ditunjukkan dengan terbentuknya gelembung gas. Hidrogen peroksida juga dapat terbentuk sewaktu metabolisme aerob sehingga mikroorganisme yang tumbuh dalam lingkungan aerob pasti menguraikan bahan tersebut (Jawetz *et al*, 2016). Hasil uji dapat dilihat pada Gambar 2.

Uji koagulase bertujuan untuk mengetahui kemampuan bakteri menghasilkan enzim koagulase. Produksi koagulase adalah kriteria yang paling umum digunakan untuk identifikasi *S. aureus*. Reaksi koagulase positif ditunjukkan dengan adanya penjedalan. Koagulase merupakan protein ekstraseluler yang dihasilkan oleh *S. aureus* yang dapat menggumpalkan

plasma dengan bantuan faktor yang terdapat dalam serum. Faktor reaksi koagulase serum bereaksi dengan enzim koagulase untuk menghasilkan esterase dan aktivitas pembekuan dengan cara yang sama, yaitu pengaktifan protrombin menjadi trombin. Enzim koagulase bereaksi terhadap bentuk kompleks yang dapat mengkatalis perubahan fibrinogen menjadi bekuan fibrin. Fibrin juga tersimpan pada permukaan *S. aureus* yang mampu melindungi bakteri dari kerusakan sel akibat aksi fagositosis sel (Jawetz *et al*, 2016).



Gambar 1. Identifikasi bakteri *S. aureus*. (A) Koloni bakteri *S. aureus* pada medium VJA tampak koloni warna hitam, dan medium sekitar koloni kuning. (B) Pengujian katalase menggunakan reagen H_2O_2 muncul gelembung udara. (C) Pengujian koagulase menggumpalkan plasma.

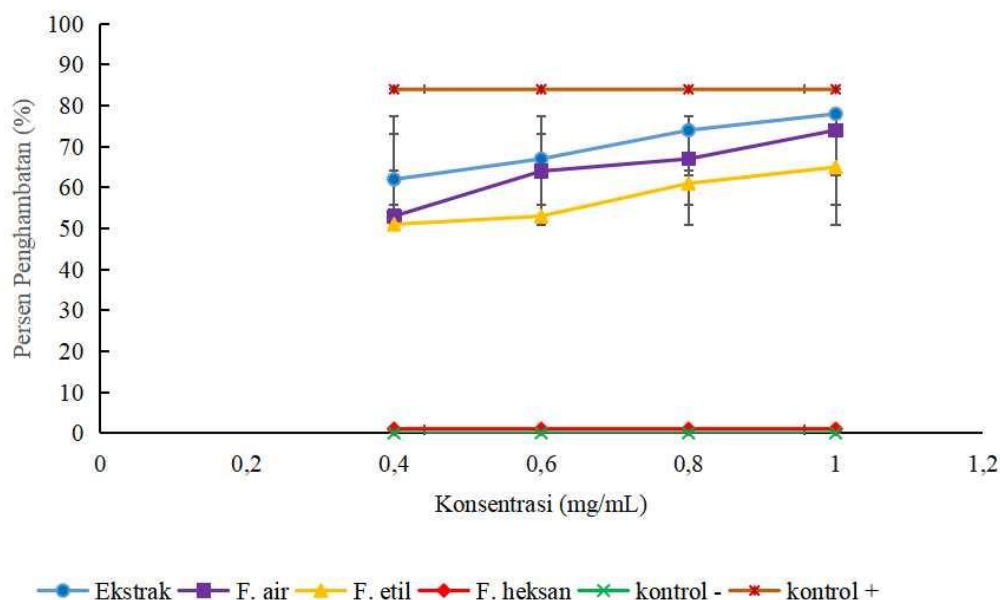
Hasil optimasi waktu pembentukan biofilm terlihat pada Tabel 4, panjang gelombang yang paling optimal dalam membaca biofilm adalah 595nm yang ditunjukkan dengan nilai OD terbesar pada setiap pembacaan. Panjang gelombang inilah yang akan digunakan dalam pembacaan biofilm bakteri uji pada *microplate reader*. Terlihat juga bahwa *S. aureus* ATCC 25923 memiliki waktu pertumbuhan optimal pada hari ke-3 dengan rata-rata nilai OD sebesar 0,505. Waktu tersebut menjadi waktu optimal pertumbuhan biofilm yang kemudian digunakan sebagai masa inkubasi dalam pengujian aktivitas penghambatan pembentukan biofilm dan degradasi biofilm pada masing-masing bakteri tersebut.

Tabel 4. Hasil optimasi waktu pembentukan biofilm *S. aureus* dan pencarian panjang gelombang optimum untuk pengukuran biofilm.

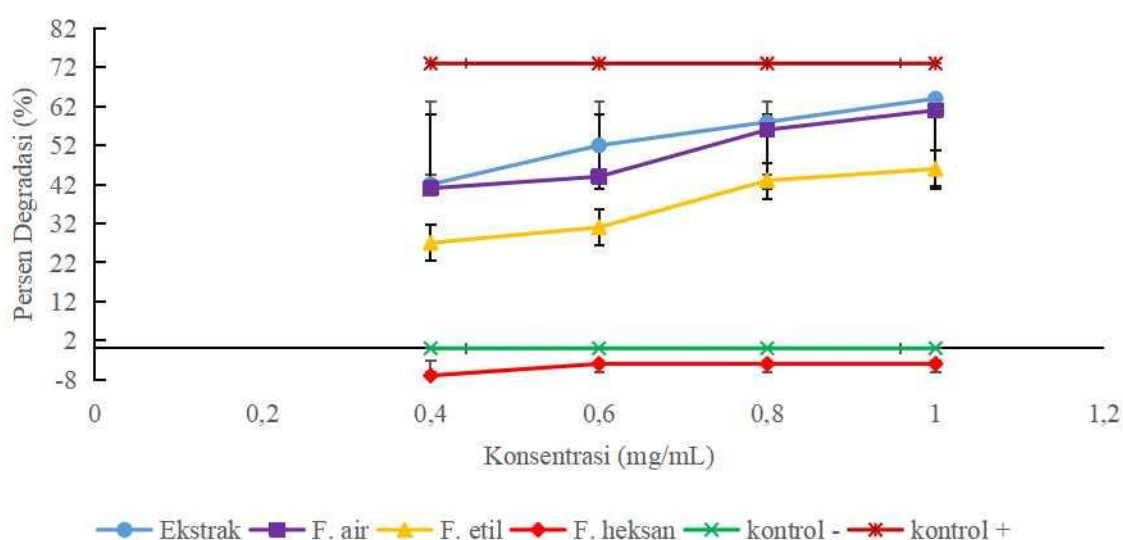
Panjang gelombang	1 hari	2 hari	3 hari	4 hari
490 nm	$0,050 \pm 0,005$	-	$0,094 \pm 0,006$	-
595 nm	$0,056 \pm 0,003$	$0,340 \pm 0,041$	$0,505 \pm 0,110$	$0,443 \pm 0,063$
655 nm	$0,050 \pm 0,003$	-	$0,067 \pm 0,002$	-

Hasil persen penghambatan dan degradasi biofilm perlakuan ekstrak, raksi air, etil asetat, n-heksan, kontrol negatif dan kontrol positif (ciprofloksasin) dilihat pada Gambar 2 dan 3. Hasil menunjukkan semakin besar konsentrasi, semakin besar persentase penghambatan dan degradasi yang dihasilkan. Peningkatan konsentrasi berbanding lurus dengan peningkatan jumlah senyawa bioaktif sehingga semakin besar pula aktivitas sampel dalam menghambat dan mendegradasi biofilm. Ekstrak etanol pada tiap konsentrasi memiliki persentase penghambatan

dan degradasi biofilm terbesar terhadap *S. aureus* ATCC 25923 dari pada fraksi air, etil asetat dan n-heksan tetapi tidak lebih besar dari kontrol positif (ciprofloxacin). Fraksi n-heksan dapat dikatakan tidak memiliki daya hambat dan degradasi terhadap biofilm *S. aureus* ATCC 25923. Peneliti mengasumsikan bahwa fraksi n-heksan tidak mengandung senyawa bioaktif yang berkhasiat antibiofilm seperti yang telah dilakukan pada identifikasi kandungan senyawa sebelumnya. Asumsi lainnya adalah kadar senyawa bioaktif dalam fraksi n-heksan sangat sedikit sehingga fraksi n-heksan tidak dapat berkhasiat sebagai antibiofilm.



Gambar 2. Kurva penghambatan pembentukan (%) biofilm *S. aureus* ATCC 25923 yang diberikan perlakuan ekstrak, fraksi air, etil asetat, n-heksan, kontrol negatif dan kontrol positif.



Gambar 3. Kurva % degradasi biofilm *S. aureus* ATCC 25923 yang diberikan perlakuan ekstrak, fraksi air, etil asetat, n-heksan, kontrol negatif dan kontrol positif.

Peroleh rata-rata persen penghambatan dan degradasi biofilm dari masing-masing sampel kemudian dilanjutkan dengan penentuan nilai IC_{50} dari kedua parameter tersebut. Penentuan IC_{50} menggunakan persamaan garis regresi linear antara masing-masing persen penghambatan dan degradasi biofilm dengan konsentrasi ekstrak dan fraksi-fraksi untuk melihat hubungan antara konsentrasi dengan persen penghambatan dan degradasi biofilm dalam menghambat dan mendegradasi 50% biofilm. Hasil perhitungan IC_{50} ekstrak ethanol, fraksi air, fraksi etil asetat dan fraksi n-heksan pada parameter uji penghambatan biofilm *S. aureus* ATCC 25923 dapat dilihat pada Tabel 5. Nilai IC_{50} yang diperoleh menunjukkan bahwa ekstrak etanol pada uji aktivitas penghambatan dan degradasi biofilm memiliki nilai IC_{50} terkecil dari pada fraksi air, etil asetat dan n-heksan.

Tabel 5. Hasil IC_{50} penghambatan pembentukan biofilm dan degradasi biofilm terhadap bakteri *S. aureus* ATCC 25923. Keterangan: Berbeda bermakna terhadap kelompok ekstrak etanol <0,05 (a), berbeda bermakna terhadap kelompok fraksi air <0,05 (b), berbeda bermakna terhadap kelompok fraksi etil asetat < 0,05 (c) dan berbeda bermakna terhadap kelompok n-heksan < 0,05 (d).

Sampel	Penghambatan pembentukan biofilm		Degradasi biofilm	
	Persamaan regresi linear	IC_{50} (mg/ml)	Persamaan regresi linear	IC_{50} (mg/ml)
Ekstrak ethanol	$y = 2,75x + 51$	-0,4 ^{bcd}	$y = 3,6x + 28,8$	5,9 ^{bcd}
Fraksi air	$y = 3,3x + 41,4$	2,6 ^{acd}	$y = 3,6x + 25,3$	6,9 ^{acd}
Fraksi etil asetat	$y = 2,5x + 40$	4,0 ^{abd}	$y = 3,45x + 12,6$	10,8 ^{abd}
Fraksi n-heksan	$y = 1x$	50 ^{abc}	$y = 0,45x - 7,9$	128,7 ^{abc}

Senyawa antibiofilm dapat juga diperoleh dari bahan alam, salah satunya adalah biji pinang (*Areca catechu* L.). Senyawa yang dapat disari dari biji pinang antara lain flavonoid dan tanin. Flavonoid diketahui memiliki gugus hidroksil yang dapat membentuk senyawa kompleks dengan protein melalui ikatan hidrogen sehingga menyebabkan perubahan struktur protein dan asam nukleat. Perubahan struktur tersebut dapat menyebabkan protein penyusun EPS dan biofilm terdegradasi (Kining *et al.*, 2016). Mayoritas senyawa yang teridentifikasi sebagai inhibitor QS adalah flavon seperti furanon (Lahiri *et al.*, 2019). Inhibitor QS bekerja dengan menghambat produksi faktor virulensi, menghambat senyawa efektif sistem QS dan menghambat reseptor sistem sehingga dapat mencegah penempelan dan menghambat pertumbuhan biofilm QS (Refi, 2016). Tanin dan flavonoid bekerja dengan mengikat salah satu protein adhesin bakteri yang dipakai sebagai reseptor permukaan bakteri sehingga terjadi penurunan daya perlekatan bakteri serta penghambatan sintesis protein untuk pembentukan dinding sel. Tanin dan flavonoid juga berpotensi menghambat pertumbuhan biofilm karena dapat menghambat gen *icaA* dan *icaD*. Gen ini dapat mensintesis PIA yang mempunyai peranan penting dalam agregasi sel dan pembentukan EPS *S. aureus*. Kandungan tanin dan flavonoid

dalam ekstrak diduga dapat menghambat pertumbuhan biofilm melalui aktivitasnya sebagai antibakteri dan kemampuannya menghambat pembentukan EPS dengan menghambat pembentukan gen penyandi PIA (Kining *et al.*, 2016).

4. Kesimpulan

Pengujian antibiofilm ekstrak dan fraksi air, etil asetat, n-heksan, kontrol negatif dan kontrol positif dari biji pinang terhadap bakteri yang dapat membentuk biofilm yaitu *S. aureus* telah dilakukan dan diperoleh hasil jika dibandingkan antara ekstrak dan fraksi, maka ekstrak etanol yang memiliki persen penghambatan dan degradasi yang lebih besar. Namun jika dibandingkan antar fraksi, maka fraksi dengan yang kepolaran tinggi yaitu air yang lebih tinggi aktivitas antibiofilmnya. Fraksi n-heksan dapat dikatakan tidak dapat menghambat dan mendegradasi biofilm pada *S. aureus*. Perbedaan terjadi karena kemampuan senyawa metabolit sekunder yang terambil pada masing-masing pelarut beraktivitas sebagai antibiofilm berbeda.

Ucapan Terimakasih

Fakultas Farmasi, Universitas Setia Budi atas kesempatan melakukan penelitian.

Deklarasi Konflik Kepentingan

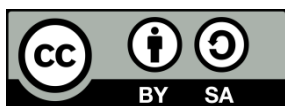
Semua penulis menyatakan tidak ada konflik kepentingan terhadap naskah ini.

Daftar Pustaka

- Agustie, A.W.D. dan Samsumaharto, R.A. (2013). Uji Aktivitas Antibakteri Ekstrak Maserasi Daun Kelor (*Moringa oleifera*, Lamk.) Terhadap Bakteri *Staphylococcus aureus*. *Biomedika*, 6(2): Hal.14-19.
- Archer, N.K., Mazaitis, M.J., Costerton, J.W., Leid, J.G., Powers, M.E., dan Shirtliff, M.E. (2011). *Staphylococcus aureus* biofilms: properties, regulation, and roles in human disease. *Virulence*. Sep-Oct; 2(5):445-59.
- Asahi, Y., Noiri, Y., Miura, J., Maezono, H., Yamaguchi, M., Yamamoto, R., Azakami, H., Hayashi, M., dan Ebisu, S. (2014). Effects of the tea catechin epigallocatechin gallate on *Porphyromonas gingivalis* biofilms. *Journal of applied microbiology*, 116(5), 1164–1171.
- BPOM. (2019). *Peraturan Badan Pengawas Obat dan Makanan Nomor 32 Tahun 2019 tentang Persyaratan Keamanan dan Mutu Obat Tradisional*. Jakarta: BPOM.
- Endarini, L.H. (2016). *Farmakognosi dan Fitokimia*. Jakarta: Pusdik SDM Kesehatan.
- Faden, A. A. (2018). Evaluation of Antibacterial Activities of Aqueous and Methanolic Extracts of *Areca Catechu* Against Some Opportunistic Oral Bacteria. *Biosci Biotech Res Asia*; 15(3).
- Gunardi, W.D. (2014) *Peranan Biofilm dalam Kaitannya dengan Penyakit Infeksi*. Jakarta: Universitas Kristen Krida Wacana, 1, Hal.1-9.
- Jawetz, Melnick, dan Adelberg's. (2016). *Medical Microbiology, Twenty-Seventh Edition*. McGraw-Hill Education: New York.

- Joshi, M., Kavita, G., Sneha, M., dan Sneha, S. (2012). Pharmacological Investigation of *Areca Catechu* Extracts for Evaluation of Learning, Memory and Behavior in Rats. *Int Curr Pharma J*, 1(6), 128-132.
- Kementrian Kesehatan RI. (2017). *Farmakope Herbal Indonesia Suplemen II*. Kementerian Kesehatan RI. Jakarta.
- Kementrian Kesehatan RI. (2020). *Farmakope Indonesia. Edisi VI*. Jakarta: Kementerian Kesehatan RI.
- Kining, E., Syamsul, F., dan Novik, N. (2016). Aktivitas Antibiofilm Ekstrak Air Daun Pepaya (*Carica papaya* L.) terhadap Bakteri *Pseudomonas aeruginosa* secara *In Vitro*. *Current Biochemistry*. 2(3): Hal.150-163.
- Klein, M.H.F., Santos, M.J.C., Klein, R.C., De Souza, G.N. dan Ribon, A.D.O.B. (2015). An Association between Milk and Slime Increases Biofilm Production by bovine *Staphylococcus aureus*. *BMC Vet Res*, 11(3), 1-8.
- Lahiri, D., Dash, S., Dutta, R., dan Nag, M. (2019). Elucidating the effect of anti-biofilm activity of bioactive compounds extracted from plants. *Journal of biosciences*, 44(2), 52.
- Lee, J.H., Park, H., Cho, H.S., Joo, S.W., Cho, M.W., dan Lee, J. (2013). Anti-biofilm activities of quercetin and tannic acid against *Staphylococcus aureus*, *Biofouling*, 29(5), 491-499.
- McMurry, J. E. (2012). *Organic Chemistry 8th Edition*, Boston: Brooks/Cole Cengage Learning, Boston.
- Memariani, H., Memariani, M., & dan Ghasemian, A. (2019). An overview on anti-biofilm properties of quercetin against bacterial pathogens. *World journal of microbiology & biotechnology*, 35(9), 143.
- Nurhayati, T, D. Aryanti, dan Nurjanah. (2009). Kajian Awal Potensi Ekstrak Spons Sebagai Antioksidan. *Jurnal Kelautan Nasional*. 2(2):43-51.
- Peng, W., Liu, Y. J., Wu, N., Sun, T., He, X. Y., Gao, Y. X., dan Wu, C. J. (2015). *Areca catechu* L. (Arecaceae): a review of its traditional uses, botany, phytochemistry, pharmacology and toxicology. *Journal of ethnopharmacology*, 164, 340–356.
- Rachmawati, S., Fazeri, R. L. dan Ika, N. (2020). Gambaran Penggunaan Antibiotik di Bangsal Penyakit Dalam RSUD Bangil Kabupaten Pasuruan. *JPSCR: Journal of Pharmaceutical Science and Clinical Research*, 6(1), 12-21.
- Refi, M.R. (2016). Antimicrobial, Anti-Biofilm, Anti-Quorum Sensing and Synergistic Effects of Some Medicinal Plants Extract (*Thesis of Master of Biological Science/Medical Technology*), Gaza: The Islamic University.
- Sa'dah, H dan Henny, N. (2015). Perbandingan Pelarut etanol dan Air pada Pembuatan Ekstrak Umbi Bawang Tiwai (*Eleutherine americana* merr.) Menggunakan Metode Maserasi. *Jurnal Ilmiah Manuntung*. 1(2): Hal.149-153.
- Shamim, S. dan Maryam, K. (2017). Phytochemical Screening by High Performance Liquid Chromatography (HPLC) And Antimicrobial Activity of Different Solvent Fractions of *Areca Nuts* Against *Bacillus Subtilis* Biofilm. *Int. Res. J. Pharm*, 8(10): Hal.29-37.
- Shen, X., Chen, W., Zheng, Y., Lei, X., Tang, M., Wang, H., dan Song, F. (2017), Chemical composition, antibacterial and antioxidant activities of hydrosols from different parts of

- Areca catechu* L. and *Cocos nucifera* L., *Industrial Crops and Products*, 96, Pages 110-119.
- Vastrad, V. J., Goudar, G., A. Byadgi, S., dan Bhairappannavar, S. D. (2021). *Areca catechu* Slurry: A Rich Source of Phenolics and Flavonoids. *Asian Journal of Chemistry*, 33(2), 271-275.
- Vinay, S.P.; dan Chandrasekhar, N. (2019). Facile Green Chemistry Synthesis of Ag Nanoparticles Using *Areca catechu* Extracts for the Antimicrobial Activity and Photocatalytic Degradation of Methylene Blue Dye. *Materials Today: Proceedings*, 9(3), 499–505.
- Wang, R., Pan, F., He, R., Kuang, F., Wang, L., dan Lin, X. (2021). Arecanut (*Areca catechu* L.) seed extracts extracted by conventional and eco-friendly solvents: Relation between phytochemical compositions and biological activities by multivariate analysis. *Journal of Applied Research on Medicinal and Aromatic Plants*, 25, 100336.
- Zmantar, T., Kouidhi, B., Miladi, H., Mahdouani, K., dan Bakhrouf, A. (2010). A microtiter plate assay for *Staphylococcus aureus* biofilm quantification at various pH levels and hydrogen peroxide supplementation. *The new microbiologica*, 33(2), 137–145.



© 2022 by the authors. Submitted for possible open access publication under the terms and conditions of the Creative Commons Attribution-ShareAlike 4.0 International (CC BY-SA 4.0) license (<https://creativecommons.org/licenses/by-sa/4.0/>)



Ekstrak Etanolik Seledri (*Apium graveolens* L.) Memperbaiki Indeks Aktivitas Penyakit Kolitis Ulseratif dan Makroskopik Panjang Kolon Pada Tikus Yang di Induksi Asam Asetat

Ardian Dewangga¹, Chandra Saputra¹, Muhammad Novrizal Abdi Sahid^{2*} dan Andayana Puspitasari Gani³

¹Program Studi Magister Ilmu Farmasi, Fakultas Farmasi, Universitas Gadjah Mada, Jl. Sekip Utara, Sleman, Yogyakarta, Indonesia, 55281.

²Program Studi Magister Ilmu Farmasi, Departemen Kimia Farmasi, Fakultas Farmasi, Universitas Gadjah Mada, Jl. Sekip Utara, Sleman, Yogyakarta, Indonesia, 55281.

³Program Studi Magister Ilmu Farmasi, Departemen Biologi Farmasi, Fakultas Farmasi, Universitas Gadjah Mada, Jl. Sekip Utara, Sleman, Yogyakarta, Indonesia, 55281.

*email korespondensi: m.novrizal.a@ugm.ac.id

Received 22 October 2021, Accepted 22 February 2022, Published 15 March 2022

Abstrak: Kolitis ulseratif adalah kondisi peradangan yang menyerang kolon, dipengaruhi faktor genetik, gangguan imun, dan lingkungan yang ditandai adanya peradangan pada kolon dan bisa berlanjut pada pembentukan luka atau ulkus serta juga dapat memicu tumbuhnya kanker. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui pengaruh pemberian ekstrak etanolik seledri untuk perbaikan indeks aktivitas penyakit kolitis ulseratif pada tikus yang diinduksi asam asetat. Lima belas ekor tikus wistar jantan secara acak dibagi menjadi lima kelompok yaitu kelompok normal, kontrol positif (pemberian 5-asam amino salisilat), kontrol negatif, dan ekstrak etanolik seledri (dosis 100 mg/KgBB dan 300 mg/KgBB). Asam asetat 4 % sebagai penginduksi kolitis diberikan pada semua kelompok kecuali kelompok normal. Respon inflamasi terhadap induksi kolitis dinilai dengan mengamati indeks aktivitas penyakit kolitis ulseratif dan makroskopik panjang kolon. Hasil penelitian menunjukkan terjadi penurunan indeks aktivitas penyakit kolitis ulseratif dan makroskopik panjang kolon setelah mendapat ekstrak etanolik seledri pada dosis 100 mg/KgBB dan 300 mg/KgBB pada tikus yang diinduksi asam asetat 4%. Dosis 300 mg/kgBB menunjukkan aktivitas yang lebih baik dari dosis 100 mg/kgBB dari parameter indeks aktivitas penyakit dan makroskopik panjang kolon. Pada pengukuran panjang kolon dosis 300 mg/kgBB menunjukkan perbedaan signifikan dibandingkan kontrol negatif ($p < 0,05$). Dari parameter kolitis diatas menunjukkan bahwa EES mempunyai potensi yang baik dalam terapi kolitis ulseratif.

Kata kunci: asam asetat; ekstrak etanolik seledri; kolitis ulseratif; tikus

Abstract. *Ethanollic extract of celery (*Apium graveolens* L.) improves ulcerative colitis activity index and macroscopic colon length in acetic acid-induced rat.* Ulcerative colitis (UC) is an inflammatory condition of the colon that is influenced by genetic, immune, and environmental factors, and characterized by inflammation of the colon and can lead to the formation of wounds or ulcers and can also trigger the growth of cancer. This study was conducted to determine the effect of ethanollic extracts of celery to improve UC diseases activity index in rats induced by acetic acid. Fifteen male wistar rats were randomly divided into five groups, including normal control, positive (5-ASA), negative, and celery ethanollic extract (100 mg/KgBW and 300 mg/kgBW). Acetic acid 4% as a colitis inducer was given to all groups except the normal group. Inflammatory response to colitis induced was assessed by observing the activity index of ulcerative colitis and macroscopic length of the colon. The results showed that there was a decrease in the activity index of ulcerative colitis and macroscopic length of the colon after receiving celery ethanollic extract at doses of 100 mg/KgBW and 300 mg/KgBW.

It resulted the ethanolic extract of celery reduced the index of KU disease activity and colonic length macroscopically at doses of 100 and 300 mg/kgBW in rats induced by 4% acetic acid. A dose of 300 mg/kgBW showed better activity than a dose of 100 mg/kgBW in disease activity index and colonic length macroscopic parameters. The measurement of colon length with a dose of 300 mg/kgBW showed a significant difference compared to the negative control ($p < 0.05$). The colitis parameters above indicate that EES has good potential in the treatment of ulcerative colitis

Keywords: acetic acid; ethanolic extracts of celery; ulcerative colitis; rats

1. Pendahuluan

Peradangan merupakan respon protektif tubuh untuk menginaktifkan organisme penginfeksi, menghilangkan iritan dan memperbaiki kerusakan jaringan akibat berbagai rangsangan yang merugikan (Terry *et al.*, 2019; Andayani *et al.*, 2018). Salah satu bagian tubuh yang sering terjadi peradangan adalah saluran cerna, hal itu bisa disebabkan karena trauma fisik, bakteri patogen dan bahan kimia yang masuk dalam saluran cerna. Salah satu penyakit radang pada saluran cerna terutama pada kolon adalah kolitis ulseratif. Patofisiologi kolitis ulseratif melibatkan kerusakan pada epitel barrier, respons imun dan mikroflora kolon (Sugiarto, 2016). Penyakit kolitis ulseratif ditandai dengan feses yang berlendir dan berdarah, demam, dan tenesmus rektal (Akiho *et al.*, 2015). Secara makroskopik peradangan pada kolon ditandai dengan bentuk kolon yang berubah, kolon menjadi lebih pendek, dinding usus menebal dan menjadi besar, berat kolon bertambah, warna kemerahan, dan jumlah jaringan limfatik menjadi lebih banyak (Khoramian *et al.*, 2020; Mahdavi *et al.*, 2019).

Pengobatan kolitis ulseratif yang dilakukan kebanyakan untuk mengurangi peradangan akut dan kronis menggunakan terapi medis seperti obat imunosupresi, inhibitor TNF- α (*Tumor Necrosis Factor alfa*), 5-aminosalisilat (5-ASA), dan kortikosteroid serta terapi pembedahan (Vickers *et al.*, 2016). Penggunaan obat-obat tersebut banyak memiliki efek samping seperti gangguan pencernaan, sakit kepala, demam, hepatitis, pneumonia, dan untuk penggunaan kortikosteroid jangka panjang dapat menyebabkan *moon face* (Beci & Shabani, 2020). Masyarakat sekarang banyak yang memilih pengobatan dengan herbal dengan tanaman obat dinilai lebih aman dari segi toksisitas dan efek samping (Wijayanti & Hasyati, 2018; Faizah *et al.*, 2021).

Seledri (*Apium graveolens* L.) adalah salah satu tanaman yang sering digunakan untuk pengobatan. Seledri adalah tumbuhan herba yang banyak berada disemua wilayah Indonesia (Widyowati & Agil, 2018). Seledri digunakan sebagai obat yang memiliki efek untuk menurunkan proses peradangan, terutama pada gastrointestinal (Kooti *et al.*, 2014). Seledri memiliki kandungan utama yaitu flavonoid yang berpotensi sebagai antiinflamasi dan antioksidan (Liu *et al.*, 2020). Ekstrak etanol seledri mengandung flavonoid total sebesar

11,76% yang dihitung sebagai apigenin (Depkes RI, 2017). Dosis efektif ekstrak hidro-alkoholik seledri sebagai antiinflamasi adalah 300 mg/kgBB dengan model tikus yang diinduksi karagenan pada kaki. Walaupun demikian, penelitian tentang aktivitas antiinflamasi herba seledri yang lebih spesifik pada penyakit kolitis ulseratif belum banyak dilakukan. Oleh karena itu, penelitian ini bertujuan untuk mengetahui aktivitas ekstrak etanolik seledri dengan pengamatan indeks aktivitas penyakit kolitis ulseratif dan makroskopik kolon pada tikus yang diinduksi asam asetat.

2. Bahan dan Metode

2.1. Alat dan bahan

Alat – alat yang digunakan adalah neraca analitik (Ohaus), Sonikator (Selecta), rotary evaporator, alat – alat gelas (Pyrex), dan kanula 22G. Bahan – bahan yang digunakan adalah simplisia herba seledri dari B2P2TOOT Tawangmangu, Etanol 70% (Bratachem), aquades, CMC-Na, dan asam asetat glasial (Merck), dan 5 *Aminosalicylic acid* (ASA) (Sigma-Aldrich).

2.2. Pembuatan ekstrak etanolik seledri

Simplisia herba seledri yang telah dideterminasi di B2P2TOOT Tawangmangu (nomor surat YK.01.03/2/943/2021) digiling menjadi serbuk simplisia, kemudian 300 g serbuk simplisia herba seledri diekstraksi dengan metode sonikasi selama 30 menit dengan 3 liter pelarut etanol 70%. Setelah itu, maserat disaring kemudian larutan filtratnya diambil dan diuapkan dengan rotary evaporator sampai diperoleh ekstrak kental. Untuk pengujian pada tikus ekstrak etanolik seledri dilarutkan pada CMC-Na 0,25%. Proses ekstraksi herba seledri diperoleh 65,02 g ekstrak etanolik seledri dari simplisia kering 300 g dengan rendemen sebesar 21,26%.

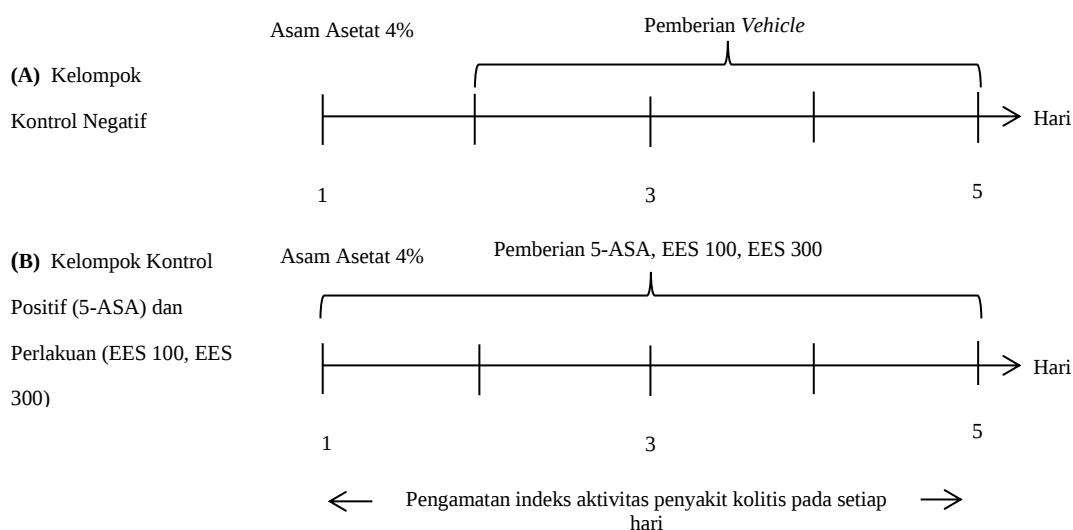
2.3. Penyiapan dan pengelompokan hewan uji

Penelitian ini menggunakan tikus jantan galur wistar. Sebelum perlakuan, tikus diadaptasikan selama 7 hari dan diberi makan minum standar. Tikus dikelompokkan menjadi 5 kelompok (n=3), terdiri dari kelompok normal, kontrol negatif, kontrol positif (5-ASA), ekstrak etanolik seledri (EES) dosis 100 mg/kgBB, dan EES dosis 300 mg/kgBB. Perlakuan hewan uji dilihat pada Gambar 1. Penelitian ini telah dinyatakan memenuhi etika pelaksanaan uji menggunakan hewan berdasarkan surat keterangan kelaikan etik dari Fakultas Kedokteran Hewan UGM dengan nomor 0048/EC-FKH/Eks./2019.

2.4. Induksi asam asetat

Tikus dipuasakan selama 24 jam sebelum dilakukan induksi. Dilakukan anestesi dengan ketamine 100 mg/kgBB – xylazine 10 mg/kgBB, kemudian 2 mL asam asetat 4% diberikan

melalui intrarektal menggunakan kanula IV 22G (Minaiyan *et al.*, 2014). Induksi asam asetat 4% diberikan 1 kali induksi pada hari pertama satu kali pemberian.



Gambar 1. Skema desain eksperimen pada kelompok kontrol negative (A) dan kelompok perlakuan (B). Pada kontrol negatif diberikan asam asetat 4 % hari pertama secara intrarektal dilanjutkan pemberian *vehicle* per oral sampai hari ke 5. Pada kelompok kontrol positif diberikan asam asetat 4 % hari pertama secara intrarektal dilanjutkan pemberian 5-ASA. Pada kelompok ekstrak etanolik seledri (EES) 100, dan EES 300 diberikan asam asetat 4 % hari pertama secara intrarektal dilanjutkan pemberian ekstrak etanolik seledri dosis 100 dan 300 mg/kgBB.

2.5. Pengamatan indeks aktivitas penyakit kolitis ulseratif

Indeks aktivitas penyakit dinilai dengan skoring aktivitas kolitis ulseratif yang dilakukan pada masing – masing kelompok selama periode perlakuan meliputi berat badan dan keberadaan darah pada feses (Tabel 1). Skor untuk setiap parameter dijumlahkan untuk menghasilkan skor total dan dibandingkan dengan masing – masing kelompok untuk mengetahui tingkat keparahan kolitis ulseratif (Jeengar *et al.*, 2017).

Tabel 1. Skoring indeks aktivitas kolitis ulseratif yang dilakukan pada masing – masing kelompok selama periode perlakuan (Tian *et al.*, 2016).

Berat Badan		Konsistensi Feses		Keberadaan darah pada feses	
Range	Skor	Kriteria	Skor	Kriteria	Skor
None	0	Bentuk normal	0	Negatif/tidak ada darah	0
1-5%	1				
5-10%	2	lembek	2	Positif/ada penampakan darah	2
10-20%	3				
>20%	4	Diare	4	Perdarahan	4

2.6. Pengamatan makroskopik dengan pengukuran panjang kolon

Tikus dikorbankan, kemudian diambil bagian kolon. Jaringan kolon lalu dicuci dengan larutan NaCl 0,9 % dan diukur panjang kolon menggunakan penggaris. Setelah itu dibandingkan panjang kolon pada masing – masing kelompok.

2.7. Analisis data

Data yang terkumpul kemudian dianalisis secara statistik. Tes Kolmogorov untuk mengetahui distribusi data dilanjutkan uji homogenitas kemudian uji ANOVA dan Post Hoc Test dengan $p < 0,05$ untuk mengetahui ada tidaknya perbedaan antar kelompok.

3. Hasil dan Pembahasan

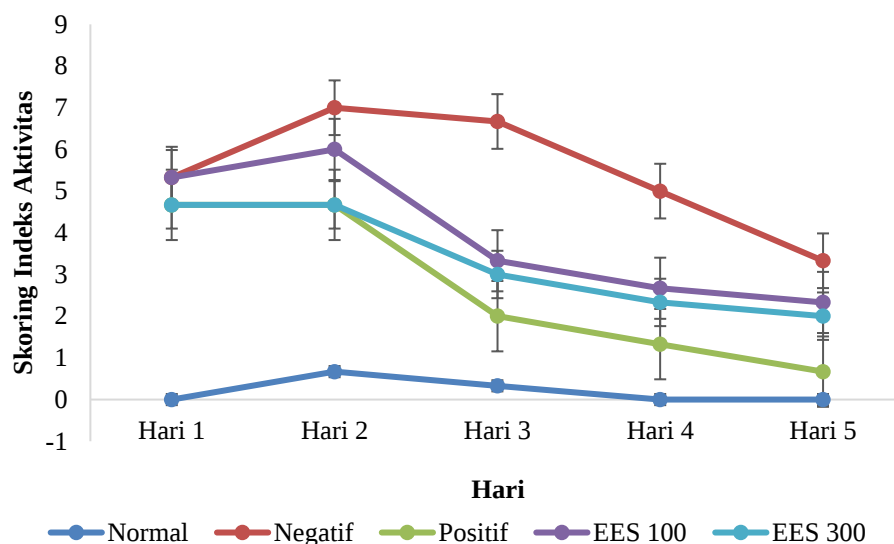
3.1. Indeks aktivitas penyakit

Hasil pengamatan indeks aktivitas penyakit kolitis ulseratif pada tikus setelah diinduksi asam asetat 4% dengan pemberian EES dapat dilihat pada Gambar 2. Indeks aktivitas penyakit kolitis ulseratif dihitung dari gabungan skoring penurunan berat badan, konsistensi feses, dan keberadaan darah pada feses selama 5 hari perlakuan untuk mengetahui potensi antikolitis dari EES. Pemberian asam asetat 4% pada hari pertama langsung membuat kolon iritasi dan menyebabkan konsistensi menjadi lembek sampai diare, adanya darah pada feses terutama pada hari pertama sampai hari ke 3 dan nafsu makan berkurang sehingga berat badan kontrol negatif yang tidak diberikan perlakuan pasca induksi asam asetat 4% memiliki tingkat keparahan paling tinggi. Pada kelompok perlakuan EES dosis 100 mg/kgBB dan 300 mg/kgBB masing-masing memberikan penurunan skoring, dan dosis 300 mg/kgBB memperlihatkan penurunan lebih baik dari dosis 100 mg/kgBB dari hari ke 3 sampai hari ke 5. Pemberian EES dosis 300 mg/kgBB maupun dosis 100 mg/kgBB memberikan hasil yang lebih baik dibandingkan kontrol negatif pada hari ke 2 sampai hari ke 5 yang perbedaannya tampak jelas pada grafik, tetapi pemberian EES dosis 300 mg/kgBB tidak lebih baik dari kontrol positif.

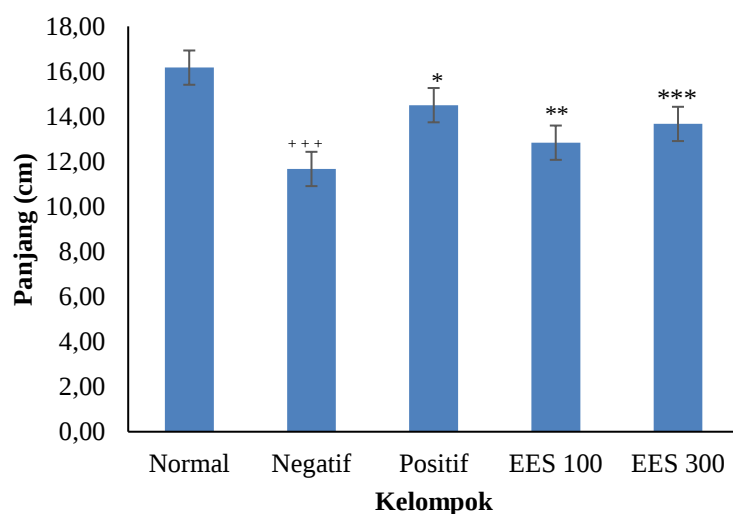
3.2. Makroskopik panjang kolon

Kolon tikus diambil pada hari ke 6. Kolon yang diambil diukur panjangnya dengan penggaris sebagai salah satu parameter keparahan penyakit kolitis ulseratif. Peradangan kolon ditandai salah satunya dengan penurunan panjang kolon (Jeengar *et al.*, 2017). Kontrol negatif dengan rata-rata panjang kolon $11,67 \pm 0,58$ cm menunjukkan penurunan panjang kolon yang signifikan dibandingkan dengan kelompok normal ($16,17 \pm 0,29$ cm) atau tanpa induksi asam asetat dan kontrol positif ($14,50 \pm 0,50$ cm) dengan $p < 0,05$. Kolon tikus yang diterapi dengan EES dosis 100 mg/kgBB ($12,84 \pm 0,76$ cm), EES dosis 300 mg/kgBB ($13,67 \pm 1,53$ cm) dan kontrol positif menunjukkan kolon yang lebih panjang jika dibandingkan dengan kontrol negatif (Gambar 3). Setelah dilakukan analisis dengan Anova satu arah dilanjutkan *post hoc*

test, perlakuan EES dosis 100 mg/kgBB ($12,84 \pm 0,76$ cm) tidak menunjukkan perbedaan signifikan dibanding kontrol negatif ($p > 0,05$), sedangkan EES dosis 300 mg/kgBB ($13,67 \pm 1,53$ cm) menunjukkan perbedaan signifikan jika dibandingkan dengan kontrol negatif ($p < 0,05$).



Gambar 2. Skoring indeks aktivitas kolitis ulseratif pada kelompok kontrol dan kelompok perlakuan selama 5 hari. Data diambil dengan mengamati berat badan tikus, konsistensi feses, dan keberadaan darah pada feses tikus. Perlakuan dengan ekstrak etanolik seledri (EES) dosis 100 dan 300 mg/kgBB menunjukkan penurunan indeks aktivitas penyakit kolitis lebih baik dibandingkan kontrol negatif.



Gambar 3. Rata-rata panjang kolon tikus pada kelompok kontrol dan kelompok perlakuan dengan ekstrak etanolik seledri (EES). Data diperoleh dengan pengukuran panjang kolon dengan penggaris. Data yang disajikan menunjukkan mean $\pm$ SD ($n=3$). $^{++}p < 0,05$ vs normal. $^{*}p < 0,05$; $^{**}p > 0,05$; dan $^{***}p < 0,05$ vs negatif.

Ekstrak etanolik seledri (EES) mempunyai potensi yang baik dalam terapi kolitis ulseratif (Gambar 3). Pada pemberian EES dosis 300 mg/kgBB menunjukkan hasil yang lebih potensial dibandingkan dosis 100 mg/kgBB dilihat dari parameter indeks aktivitas penyakit dan makroskopik panjang kolon. Penelitian lain dari Dellal *et al.* (2018) menyatakan ekstrak seledri sebagai antiinflamasi dengan menurunkan edema pada kaki tikus yang diinduksi *Carrageenan* pada semua dosis penelitian tersebut yaitu 200, 300, dan 500 mg/kgBB. Ekstrak etanol daun seledri mengandung flavonoid total sebesar 11,76% (Depkes RI, 2017). Flavonoid memiliki aktivitas antiinflamasi dengan menghambat aktivitas sel imun dan sitokin proinflamasi seperti IL-1, IL-6 dan TNF- α (Ginwala *et al.*, 2019; Rao *et al.*, 2017). Flavonoid juga digunakan sebagai terapi dalam penyakit saluran pencernaan dengan memperbaiki sirkulasi darah mukosa dan meningkatkan prostaglandin, dan sebagai antioksidan yang dapat menangkal radikal bebas yang berperan dalam patogenesis tukak lambung (Ali Khan *et al.*, 2017).

4. Kesimpulan

Hasil penelitian ini menunjukkan bahwa ekstrak etanolik seledri (*Apium graveolens*) berpengaruh pada perubahan indeks aktivitas penyakit kolitis ulseratif dan makroskopi panjang kolon pada dosis 100 dan 300 mg/kgBB pada tikus yang diinduksi asam asetat 4%, dimana dosis 300 mg/kgBB menunjukkan aktivitas yang lebih baik dan menunjukkan perbedaan signifikan dibandingkan kontrol negatif pada pengukuran panjang kolon ($p < 0,05$).

Ucapan Terimakasih

Ucapan terimakasih disampaikan kepada Universitas Gadjah Mada atas bantuan pendanaan melalui program Rekognisi Tugas Akhir (RTA) Tahun 2021.

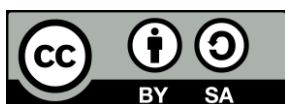
Konflik Kepentingan

Semua penulis menyatakan tidak ada konflik kepentingan terhadap naskah ini

Daftar Pustaka

- Akiho, H., Yokoyama, A., Abe, S., Nakazono, Y., dan Murakami, M. (2015). Promising biological therapies for ulcerative colitis: A review of the literature. *World J. Gastrointest. Pathophysiol.* 6(4): pp. 219-227. <https://doi.org/10.4291/wjgp.v6.i4.219>.
- Ali Khan, M.S., Nazan, S., dan Mat Jais, A.M. (2017). Flavonoids and Anti-Oxidant Activity Mediated Gastroprotective Action Of Leathery Murdah, Terminalia Coriacea (Roxb.) Wight & Arn. Leaf Methanolic Extract In Rats. *Arq. Gastroenterol.* 54: pp. 183–191.
- Andayani, D., Suprihartini, E., dan Astuti, M. (2018). Efek Antiinflamasi Ekstrak Etanol Krokot (*Portulaca oleracea* L.) pada Udem Tikus yang di Induksi Karagenin. *JPSCR: Journal of Pharmaceutical Science and Clinical Research.* 3(1): pp. 43-49.
- Beci, A., dan Shabani, Z. (2020). Ocular Side-Effects of Corticosteroids Long Time Used-Report Case. *J. Int. Environmental Application & Science.* 15(3): pp. 177-180.
- Dellal, A., Toumi-Benali, F., Dif, M.M., Bouazza, S., Brikhoul, S., dan Mekhfi, N., (2018). Anti-inflammatory, Analgesic and Antioxidant Activities of the Hydroalcoholic Extract from Celery (*Apium graveolens*) Leaves. *Phytothérapie.* 16: pp. 237–244.

- Depkes RI, (2017). *Farmakope Herbal Indonesia Edisi III*. Jakarta. Departemen Kesehatan Republik Indonesia.
- Faizah, A.N., Kundarto, W., dan Sasongko, H., (2021). Uji Aktivitas Antipiretik Kombinasi Ekstrak Etanol Herba Meniran (*Phyllanthus niruri* L.) dan Daun Sambung Nyawa (*Gynura procumbens* L.) Pada Mencit yang Diinduksi Ragi. *JPSCR: Journal of Pharmaceutical Science and Clinical Research*. 6(3): pp. 275-286.
- Ginwala, R., Bhavsar, R., Chigbu, D.I., Jain, P., dan Khan, Z.K. (2019). Potential Role of Flavonoids in Treating Chronic Inflammatory Diseases with a Special Focus on the Anti-Inflammatory Activity of Apigenin. *Antioxidants* 8(35).
- Jeengar, M.K., Thummuri, D., Magnusson, M., Naidu, V.G.M., dan Uppugunduri, S. (2017). Uridine Ameliorates Dextran Sulfate Sodium (DSS)-Induced Colitis in Mice. *Scientific Reports*, 7(3924).
- Khoramian, L., Sajjadi, S.-E., dan Minaiyan, M. (2020). Anti-inflammatory effect of *Adiantum capillus-veneris* hydroalcoholic and aqueous extracts on acetic acid-induced colitis in rats. *Avicenna Journal of Phytomedicine*, 10(5): pp.492-503.
- Kooti, W., Ali-Akbari, S., Asadi-Samani, M., Ghadery, H., dan Ashtary-Larky, D. (2014). A review on medicinal plant of *Apium graveolens*. *Advanced Herbal Medicine*, 1(1): pp.48–59.
- Liu, D.K., Xu, C.C., Zhang, L., Ma, H., Chen, X.J., Sui, Y.C., dan Zhang, H.Z. (2020). Evaluation of bioactive components and antioxidant capacity of four celery (*Apium graveolens* L.) leaves and petioles. *Intl Journal of Food Prop*, 23(1): pp.1097–1109.
- Mahdavi, N.S., Talebi, A., dan Minaiyan, M. (2019). Ameliorative effect of galantamine on acetic acid-induced colitis in rats. *Research in Pharm Sci*, 14(5): pp.391-399.
- Minaiyan, M., Asghari, G., Taheri, D., Saeidi, M., dan Esfahani, S.N., (2014). Anti-inflammatory effect of *Moringa oleifera* Lam. seeds on acetic acid-induced acute colitis in rats. *Avicenna Journal of Phytomedicine*, 4(2): pp.127–136.
- Rao, V.P., Kiran, S., dan Bhagyasree, R.P. (2017). Flavonoid: A review on Naringenin. *J. Pharmacogn. Phytochem*, 6(5): pp.2778–2783.
- Sugiarto, (2016). Hubungan *Inflammatory Bowel Disease* dengan Kanker Kolorektal. *J. Kedokt. Dan Kesehat. Ed. Suplemen*. 12(3). 61–74.
- Terry, R., Chintanaboina, J., Patel, D., Lippert, B., Haner, M., Price, K., Tracy, A., Lalos, A., Wakeley, M., dan Gutierrez, L.S. (2019). Expression of WIF-1 in inflammatory bowel disease. *Histology and Histopathology*, 34(2): pp.149–157.
- Tian, Z., Liu, J., Liao, M., Li, W., Zou, J., Han, X., Kuang, M., Shen, W., dan Li, H. (2016). Beneficial Effects of Fecal Microbiota Transplantation on Ulcerative Colitis in Mice. *Digestive Diseases and Sciences*. 61, pp.2262–2271.
- Vickers, A.D., Ainsworth, C., Mody, R., Bergman, A., Ling, C.S., Medjedovic, J., dan Smyth, M. (2016). Systematic Review with Network Meta-Analysis: Comparative Efficacy of Biologics in the Treatment of Moderately to Severely Active Ulcerative Colitis. *Plos One*, 11(10). [https://doi: 10.1371/journal.pone.0165435](https://doi.org/10.1371/journal.pone.0165435).
- Widyowati, R., dan Agil, M. (2018). Chemical Constituents and Bioactivities of Several Indonesian Plants Typically Used in Jamu. *Chem. Pharm. Bull*, 66, pp.506–518.
- Wijayanti, S.D., dan Hasyati, N., (2018). Potensi Ekstrak Umbi Bawang Dayak (*Eleutherine palmifolia* (L.) Merr.) Dalam Mencegah Ulcerative Colitis Pada Mencit Yang Diinduksi DSS (*Dextran Sulphate Sodium*). *Jurnal Ilmu Pangan Dan Hasil Pertanian*. 2(1), pp. 40-52.



Profil Aktivitas Antioksidan dari Ekstrak Buah Kersen (*Muntingia calabura* L.) dengan Metode TAC dan CUPRAC

Syamsu Nur^{1*}, Muhammad Aswad², Rifah Yulianty², Asril Burhan³, William Johaness Dian Patabang¹, Alfat Fadri¹ dan Nursamsiar¹

¹Bagian Kimia Farmasi, Program Studi Farmasi, Sekolah Tinggi Ilmu Farmasi Makassar, Jl. Perintis Kemerdekaan Km 13.7, Makassar, Indonesia, 90242.

²Departemen Kimia Farmasi, Fakultas Farmasi, Universitas Hasanuddin, Jl. Perintis Kemerdekaan, Makassar, Indonesia, 90245.

³Bagian Biologi Farmasi, Program Studi Farmasi, Sekolah Tinggi Ilmu Farmasi Makassar, Jl. Perintis Kemerdekaan Km 13.7, Makassar, Indonesia, 90242.

*email korespondensi: syamsunur19@gmail.com

Received 20 November 2021, Accepted 21 February 2022, Published 15 March 2022

Abstrak: Kondisi stress oksidatif dapat mempengaruhi makromolekul seluler dan ekstraseluler (protein, lipid, asam nukleat dan DNA) sehingga dapat mengalami kerusakan oksidatif pada jaringan tubuh yang memicu terjadinya penyakit degeneratif melalui beberapa jalur oksidasi didalam tubuh. Penelitian ini bertujuan untuk menentukan aktivitas antioksidan dari ekstrak buah kersen dengan metode TAC dan CUPRAC. Sampel segar buah kersen dikumpulkan kemudian dilakukan proses pembuatan simplisia yang kemudian dilakukan proses ekstraksi dengan menggunakan metode maserasi untuk dilakukan proses penyarian dengan pelarut etanol 70% hingga diperoleh ekstrak kental buah kersen (EE). Ekstrak kental buah kersen kemudian dilakukan proses pemisahan dengan metode ekstraksi cair-cair menggunakan pelarut n-heksan, etil asetat dan etanol-air (1:9) sehingga diperoleh fraksi n-heksan (HF), fraksi etil asetat (EAF) dan fraksi etanol-air (EF). Kemudian masing-masing sampel di uji aktivitas antioksidan dengan menggunakan metode *Total Antioxidant Capacity* (TAC) dan *Cupric ion Power Reducing Antioxidant Capacity* (CUPRAC). Hasil yang diperoleh yaitu pada metode TAC, EAF memiliki aktivitas yang lebih baik dengan nilai *Quercetin Equivalen Antioxidant Capacity* (QEAC) $57,1 \pm 1,03 \mu\text{M}/\text{mg}$ dibandingkan dengan EE, EF dan HF. Sedangkan pada metode CUPRAC diperoleh hasil bahwa EAF memiliki aktivitas antioksidan dalam mereduksi Cu yang lebih baik dengan nilai *Gallic Acid Equivalen Antioxidant Capacity* (GAEAC) $13,13 \pm 0,008 \mu\text{M}/\text{mg}$ dibandingkan dengan EE, EF dan HF. Hal ini menunjukkan bahwa buah kersen memiliki potensi aktivitas antioksidan yang baik. Fraksi etil asetat (EAF) dari buah kersen memiliki potensi sebagai antioksidan dalam mereduksi Mo dan ion Cu dengan menggunakan metode TAC dan CUPRAC. Adanya data ilmiah dari penelitian ini dapat memberikan kontribusi dalam pengembangan buah kersen sebagai food suplement antioksidan yang berguna untuk kesehatan masyarakat.

Kata Kunci: antioksidan; buah kersen (*Muntingia calabura* L.); CUPRAC; TAC

Abstract. Antioxidant Activity Profile of Kersen (*Muntingia calabura* L.) Fruit Extract Using TAC and CUPRAC Methods. Oxidative stress conditions can affect cellular and extracellular macromolecules (proteins, lipids, nucleic acids, and DNA) to experience oxidative damage to body tissues that trigger degenerative diseases through several oxidation pathways in the body. This study aimed to determine the antioxidant activity of kersen fruit extract using the TAC and CUPRAC methods. Fresh samples of kersen fruit were collected and then carried out the process of making simplicia which was then extracted using the maceration method to carry out the extraction process with 70% ethanol solvent to obtain a thick extract of kersen fruit (EE). The thick extract of the kersen fruit was then separated by a liquid-liquid extraction

method using n-hexane, ethyl acetate, and ethanol-aqueous (1:9) to obtain the n-hexane fraction (HF), ethyl acetate fraction (EAF), and an ethanol-aqueous fraction (EF). Then each sample was tested for antioxidant activity using the Total Antioxidant Capacity (TAC) and Cupric Ion Power Reducing Antioxidant Capacity (CUPRAC) methods. The results obtained are that the TAC method, EAF has better activity with a Quercetin Equivalent Antioxidant Capacity (QEAC) value of $57.1 \pm 1.03 \mu\text{M}/\text{mg}$ than EE, EF, and HF. Meanwhile, the CUPRAC method showed that EAF had better antioxidant activity in reducing Cu ion with a Gallic Acid Equivalent Antioxidant Capacity (GAEAC) value of $13.13 \pm 0.008 \mu\text{M}/\text{mg}$ to EE, EF, and HF. This shows that the kersen fruit has a good potential for antioxidant activity. The ethyl acetate fraction (EAF) of the kersen fruit can be an antioxidant in reducing Mo and Cu ions using the TAC and CUPRAC methods. The scientific data from this research can contribute to the development of kersen fruit as an antioxidant food valuable supplement for public health.

Keywords: antioxidant; kersen (*Muntingia calabura* L) fruit; CUPRAC; TAC

1. Pendahuluan

Tubuh pada dasarnya memiliki suatu pertahanan alami terhadap paparan radikal bebas seperti enzim (Glutathione peroxidase, Superoxide Dismutase, Glukosa-6-fosfat Dehidronegase, Catalase dan Glutathione-S-Transferase) yang berperan penting dalam tubuh. Enzim tersebut dapat mengubah radikal bebas yang reaktif menjadi tidak reaktif sehingga mencegah terjadinya peningkatan ROS (*Reactive Oxygen Species*) yang dapat menyebabkan kerusakan jaringan tubuh (Apak *et al.*, 2010; Mulata, 2017; Phaniendra *et al.*, 2015). Kondisi stress oksidatif dapat mempengaruhi makromolekul seluler dan ekstraseluler (protein, lipid, asam nukleat dan DNA) sehingga dapat mengalami kerusakan oksidatif pada jaringan tubuh yang memicu terjadinya penyakit degeneratif melalui beberapa jalur oksidasi didalam tubuh (Dhaliwal & Singh, 2015; Pham-Huy *et al.*, 2008; Phaniendra *et al.*, 2015). Namun, ketika paparan radikal bebas berlebih di dalam tubuh dibutuhkan suatu antioksidan eksogenous yang berasal dari bahan alam yang memiliki efektivitas dalam meredam radikal bebas sehingga menghasilkan kompleks yang stabil dan reaktivitas yang rendah (Nur *et al.*, 2021a).

Buah kersen (*Muntingia calabura* L) merupakan salah satu tanaman yang memiliki potensi sebagai antioksidan. Kersen dari famili *Muntingiaceae* telah banyak digunakan oleh beberapa masyarakat sebagai jus buah ataupun langsung di konsumsi oleh masyarakat. Hal ini dikarenakan buah kersen memiliki rasa yang manis dan memiliki kandungan nutrisi, mikro dan makro mineral sebagaimana yang telah dilaporkan oleh (Muslimin *et al.*, 2019). Berdasarkan hasil skrining fitokimia dari buah kersen memiliki kandungan senyawa yaitu flavanoid, fenolik, saponin, tanin, terpenoid, steroid, alkaloid, dan beberapa kandungan senyawa lainnya yang terdapat dalam buah kersen seperti Gallocatechin, epigallocatechin, catechin, flavanol, naringenin, quercetin, gallic acid, vanilla acid, chloric acid, chlorogenic acid, caffeic acid, p-coumaric acid, ferulic acid, -hydroxycinnamic acid, and myricetin (Nur *et al.*, 2020; Rosalina & Zakarias, 2018; Rotta *et al.*, 2017). Buah kersen telah dilaporkan secara ilmiah memiliki

aktivitas sebagai antimikroba (Arum *et al.*, 2012; Mogollón *et al.*, 2018), antiaging (Nur *et al.*, 2021b), antiinflamasi (Preethi *et al.*, 2012) dan memiliki potensi dalam meredam radikal bebas yang telah diuji aktivitas antioksidan dengan menggunakan metode DPPH, ABTS dan FRAP (Nur *et al.*, 2021b). Ekstrak dan fraksi buah kersen memiliki aktivitas yang sangat kuat dalam meredam radikal bebas DPPH dan ABTS dengan nilai $IC_{50} < 50 \mu\text{g/mL}$ pada ekstrak etanol, fraksi etanol dan fraksi etil asetat sedangkan fraksi n-heksan memiliki aktivitas antioksidan yang lemah dengan nilai $IC_{50} > 200 \mu\text{g/mL}$ (Nur *et al.*, 2021b).

Metode dalam mengukur potensi suatu sampel dalam meredam radikal bebas yaitu Ferri Reducing Antioxidant Power (FRAP), Total Antioxidant Capacity (TAC), Total Radical Trapping Parameter (TRAP), Oxygen Radical Absorbance Capacity (ORAC), dan Cupric Ion Power Reducing Antioxidant Capacity (CUPRAC). Metode pengujian aktivitas antioksidan yang didasarkan pada dua mekanisme penghambatan yaitu dengan transfer atom hidrogen (HAT) dan transfer elektron tunggal (ET). Melalui mekanisme tersebut, suatu senyawa yang bersifat sebagai antioksidan mampu mereduksi maupun meredam radikal bebas menjadi molekul yang tidak reaktif dan stabil sehingga mencegah terjadi kerusakan jaringan yang disebabkan oleh paparan radikal bebas yang berlebih (Apak *et al.*, 2007). Pada penelitian ini berfokus pada pengujian potensi aktivitas antioksidan dari buah kersen dengan menggunakan TAC dan CUPRAC. Kedua metode uji ini memiliki keunggulan diantaranya metode yang sederhana, kejelasan titik akhir dan mekanisme, instrumentasi yang memadai, reproduktifitas intra dan inter pengujian yang baik, kemampuan beradaptasi untuk uji lipofilik dan hidrofilik secara bersamaan serta dapat diterapkan secara luas untuk ekstrak bahan alam, makanan dan serum makhluk hidup (Apak *et al.*, 2010; Cecchini & Fazio, 2020). Kapasitas antioksidan dengan metode TAC dan CUPRAC dalam mereduksi oksidan dapat ditandai dengan adanya perubahan warna saat direduksi oleh suatu pereduksi seiring dengan meningkatnya konsentrasi senyawa dalam sampel. Metode TAC dan CUPRAC lebih menguntungkan dibandingkan metode reduksi lainnya dikarenakan adanya reaksi dari gugus kromofor kation bis(neokuproin) tembaga (I) yang larut dalam air dan pelarut organik sehingga mampu menguji aktivitas antioksidan yang hidrofilik dan lipofilik (Apak *et al.*, 2008; Apak *et al.*, 2016). Selain itu, informasi terkait aktivitas antioksidan dari ekstrak buah kersen dengan metode TAC dan CUPRAC masih terbatas sehingga tujuan penelitian ini yaitu pengembangan bioaktivitas antioksidan dari ekstrak dan fraksi buah kersen dengan menggunakan metode TAC dan CUPRAC.

2. Bahan dan Metode

2.1. Bahan dan peralatan

Bahan yang digunakan pada penelitian ini yaitu ammonium molibdat, aquadest (OneMed, Indonesia), asam sulfat (Merck, Germany), asam galat (Sigma Aldrich, Germany) etanol 96% (JT-Baker), etil asetat (Merck, Germany), kuarsetin (Sigma Aldrich, Germany), natrium fosfat (Merck, Germany), n-heksan (Merck, Germany) dan sampel buah kersen yang diperoleh dari Kecamatan Biringkanaya Kota Makassar Provinsi Sulawesi Selatan.

Peralatan yang digunakan pada penelitian ini berupa bejana maserasi, perangkat alat gelas, timbangan analitik (Sartorius CP 224 S), rotary evaporator (IKA RV 10), hotplate (Thermoline SP88857105), oven simplisia, oven (Mettler UN 110), dan spektrofotometer UV-Visible (UV-1900, Shimadzu).

2.2. Preparasi sampel

Sampel segar buah kersen diperoleh dari Kecamatan Biring Kanaya, Kota Makassar, Sulawesi Selatan. Setelah dikumpulkan sampel segar kemudian di sortasi dari komponen lain yang masih menempel kemudian cuci dengan air mengalir. Setelah proses pencucian selesai selanjutnya dikeringkan dengan menggunakan oven simplisia pada suhu 40°C.

2.3. Pembuatan ekstrak

Proses pembuatan ekstrak buah kersen dilakukan dengan merujuk pada penelitian (Nur *et al.*, 2021b) simplisia kering buah kersen diekstraksi dengan menggunakan metode maserasi yang diekstraksi dengan menggunakan pelarut etanol 70% perbandingan simplisia dan pelarut 1:7,5 dan disimpan ditempat terlindung dari cahaya selama 5 x 24 jam sambil sesekali diaduk untuk menyempurnakan proses ekstraksi. Setelah proses ekstraksi selesai kemudian disaring dengan menggunakan kertas saring kemudian residu diekstraksi kembali dengan etanol 70% hingga diperoleh filtrat yang jernih yang menandakan proses ekstraksi telah selesai. Setelah selesai proses ekstraksi kemudian filtrat diuapkan dengan menggunakan *rotary vacuum evaporator* hingga diperoleh ekstrak kental

2.4. Ekstraksi cair-cair

Proses ekstraksi cair-cair sampel buah kersen dilakukan dengan merujuk pada penelitian (Nur *et al.*, 2021b; Nur *et al.*, 2020). Ekstrak kental sebanyak 3 gram yang diperoleh dilarutkan dalam etanol-air (1:9) sebanyak 25 mL. Campuran dimasukkan kedalam corong pisah dan diekstraksi cair-cair dengan pelarut n-heksan sebanyak 25 mL, kemudian di kocok dan didiamkan hingga terpisah sempurna. Fraksi n-heksan akan berada pada bagian atas, sedangkan lapisan etanol-air akan berada pada bagian bawah. Selanjutnya dipisahkan fraksi n-heksan dan etanol-air dengan memutar keran yang berada pada bagian bawah corong pisah.

Fraksi etanol-air diekstraksi kembali dengan n-heksan hingga larutan yang diperoleh jernih (tidak berwarna). Dilanjutkan proses pemisahan terhadap fraksi etanol-air dengan menggunakan pelarut etil asetat mengikuti tingkat kepolaran mulai dari yang bersifat non-polar hingga polar. Dilakukan kembali pemisahan dengan sejumlah ekstrak yang baru hingga total ekstrak yang difraksinasi sebanyak 10 gram.

2.5. *Total Antioxidant Capacity (TAC) assay*

Pengujian kapasitas total antioksidan pada sampel ekstrak dan fraksi buah kersen sesuai prosedur yang telah dilakukan oleh (Rahman *et al.*, 2015). Pengujian kapasitas total antioksidan didasarkan pada reduksi yang dialami Mo (VI) menjadi Mo (V) oleh sampel akan membentuk ikatan kompleks dalam kondisi asam yang berwarna hijau. Masing-masing larutan stok ekstrak buah kersen dipipet 1 mL dan dimasukkan kedalam vial kemudian dicampur dalam campuran reaksi 4 mL (mengandung 2 mL asam sulfat 0,6 M, 1 mL natrium fosfat 28 mM dan 1,5 mL ammonium molybdat 1%) dan diinkubasi pada suhu 95°C selama 10 menit. Setelah inkubasi didinginkan pada suhu ruangan kemudian diukur serapan dengan spektrofotometri UV-Vis pada panjang gelombang 695 nm. Larutan kuersetin digunakan sebagai baku standar dalam pembuatan kurva baku (1-100µg/mL). Aktivitas antioksidan sampel ditentukan oleh daya reduksi yang dinyatakan dalam QEAC (*Quercetin Equivalen Antioxidant Capacity*). Aktivitas potensi dalam mereduksi ion Mo ditentukan dengan rumus Persamaan 1.

$$QEAC = [C \times V \times Fp] / Bs$$

Persamaan 1. Rumus dalam penentuan aktivitas potensi dalam mereduksi ion Mo dimana C adalah konsentrasi sampel, V adalah volume akhir, Fp adalah faktor pengenceran dan Bs adalah bobot sampel yang digunakan.

2.6. *Cupric Ion Power Reducing (CUPRAC) assay*

Pengujian aktivitas reduksi ion cupri dari ekstrak dan fraksi buah kersen dengan sedikit modifikasi dari (Apak *et al.*, 2008) yang didasarkan pada potensi dari suatu sampel dalam mereduksi ion cupri untuk mencegah terjadinya kelebihan ion cupri sehingga menyebabkan terjadi cikal bakal radikal bebas di dalam tubuh. Pengujian aktivitas antioksidan dengan menggunakan metode CUPRAC dilakukan dengan memipet masing-masing larutan sampel dan ditambahkan dengan 1 mL pereaksi CuCl₂ 10 mM, 1 neocuproine 7,5 mM, 1 mL ammonium sulfat 1 M dan dicukupkan volumenya dalam labu tentukur 5 mL dengan air suling. Diukur serapan masing-masing campuran dengan spektrofotometri UV-Vis pada panjang gelombang 450 nm. Aktivitas potensi dalam mereduksi ion cupri ditentukan dengan menggunakan rumus pada Persamaan 2.

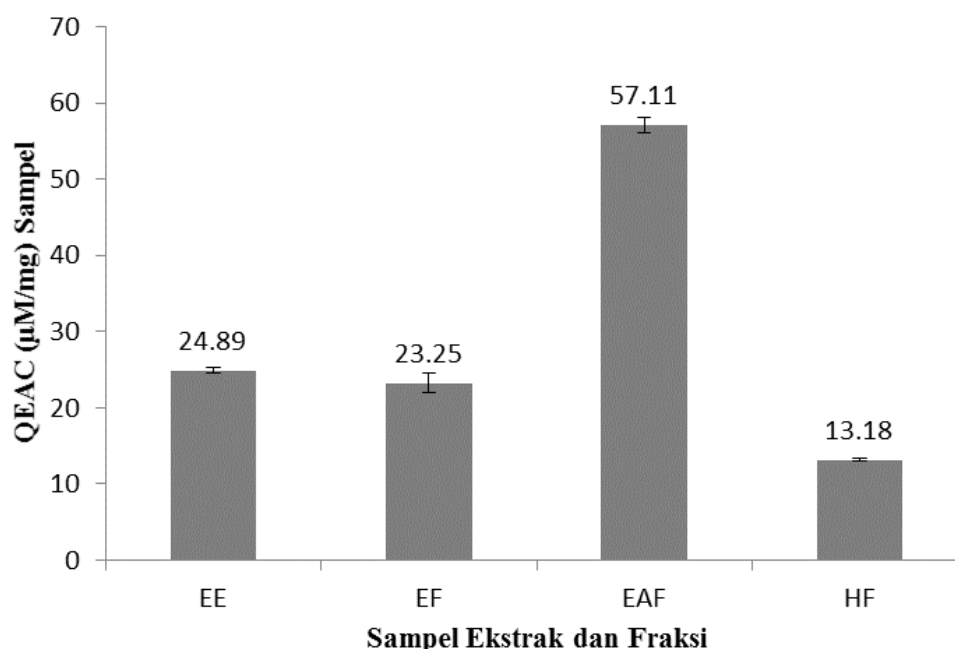
$$\text{GAEAC} = [\text{C} \times \text{V} \times \text{Fp}] / \text{Bs}$$

Persamaan 2. Rumus dalam penentuan aktivitas potensi dalam mereduksi ion cupri dimana C adalah konsentrasi sampel, V adalah volume akhir, Fp adalah faktor pengenceran dan Bs adalah bobot sampel yang digunakan.

3. Hasil dan Pembahasan

3.1. Total Antioxidant Capacity (TAC) assay

Potensi antioksidan dengan menggunakan metode TAC dari ekstrak dan fraksi buah *M. calabura* untuk mengetahui kemampuan dari sampel dalam mereduksi Mo (VI) menjadi Mo (V) . Hasil menunjukkan bahwa EAF memiliki nilai QEAC yang ditinggi yaitu sebesar $57,11 \pm 1,03 \mu\text{M/mg}$ dibandingkan dengan EE $24,89 \pm 0,32 \mu\text{M/mg}$, EF $23,25 \pm 1,24 \mu\text{M/mg}$, dan HF $13,18 \pm 0,22 \mu\text{M/mg}$ (Gambar 1). Menurut Khan *et al.*, (2013) semakin meningkatnya aktivitas antioksidan dari suatu sampel memiliki hubungan dengan kandungan senyawa fenolik yang dimiliki dari suatu sampel. Hal ini dibuktikan oleh Nur *et al.*, (2021b) bahwa buah kersen memiliki kandungan fenolik tertinggi pada EAF (38,2% b/b) diikuti EE (29,1% b/b), HF (8,3% b/b) dan EF (2,63% b/b). Kandungan fenolik tertinggi pada EAF berkorelasi dengan aktivitas antioksidan tertinggi dalam mereduksi ion Mo ($57,11 \pm 1,03$).

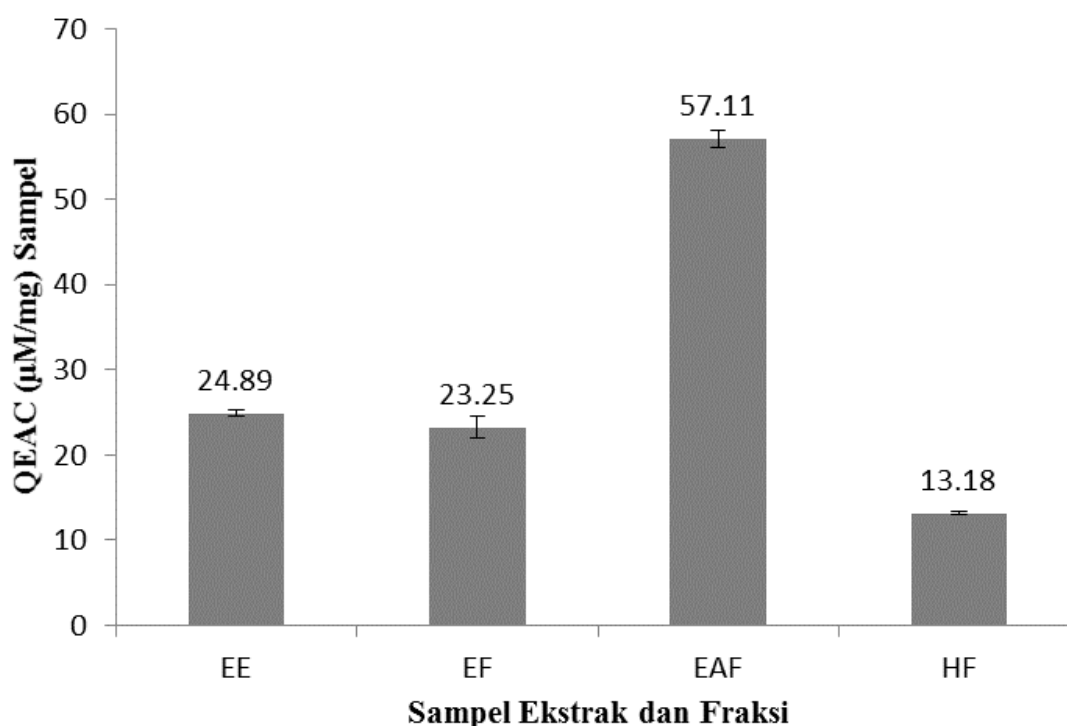


Gambar 1. Hasil pengukuran aktivitas antioksidan dengan menggunakan metode TAC Assay dari ekstrak etanol (EE), fraksi etanol air (EF), fraksi etil asetat (EAF) dan fraksi n-heksan (HF) pada sumbu X. Sumbu Y menunjukkan besarnya aktivitas antioksidan yang dihasilkan masing-masing sampel dalam mereduksi ion Mo (VI) menjadi ion Mo (V) diekivalensikan dengan kuersetin (QEAC). Data hasil penelitian dilakukan replikasi ($n=3$).

3.2. Cupri Ion Power Reduching Antioxidant Capacity (CUPRAC) assay

Potensi antioksidan dengan menggunakan metode CUPRAC yaitu untuk melihat potensi suatu sampel dalam mereduksi Cu^{2+} menjadi Cu^{+} . Potensi suatu sampel ditentukan berdasarkan

nilai GAEAC (*Galate Acid Equivalen Antioxidant Capacity*) yaitu dengan menggunakan baku standar asam galat yang merupakan salah satu senyawa fenolik dengan aktivitas antoksidan. Hasil yang diperoleh dari penelitian ini dapat dilihat pada (Gambar 2) menunjukkan bahwa ekstrak dan fraksi memiliki potensi dalam mereduksi Cu^{2+} . Hasil yang didapatkan menunjukkan bahwa EAF memiliki potensi yang lebih besar dengan nilai GAEAC sebesar $7,181 \pm 0,04 \mu\text{M/mg}$ dibandingkan dengan EE $3,586 \pm 0,01 \mu\text{M/mg}$, EF $3,809 \pm 0,004 \mu\text{M/mg}$, dan HF $1,472 \pm 0,026 \mu\text{M/mg}$ (Gambar 2). Hasil yang diperoleh bahwa ekstrak maupun fraksi buah kersen memiliki aktivitas dalam mereduksi ion Cu yang ditentukan seiring dengan peningkatan nilai GAEAC. Semakin meningkatnya nilai GAEAC maka memiliki hubungan erat dengan kandungan senyawa polifenol yang terkandung dalam masing-masing ekstrak dan fraksi.



Gambar 2. Hasil pengujian aktivitas antioksidan dengan menggunakan metode CUPRAC Asaay dari ekstrak etanol (EE), fraksi etanol air (EF), fraksi etil asetat (EAF) dan fraksi n-heksan (HF) pada sumbu X. Sumbu Y menunjukkan besarnya aktivitas antioksidan yang dihasilkan masing-masing sampel dalam mereduksi Cu^{2+} menjadi Cu^{+} diekivalensikan dengan asam galat (GAEAC). Data hasil penelitian dilakukan replikasi ($n=3$).

Curpric Ion Power Reducing Antioxidant Capacity (CUPRAC) merupakan salah satu metode yang digunakan untuk melihat potensi suatu sampel dalam mereduksi ion Cu^{2+} menjadi Cu^{+} . Pada dasarnya didalam tubuh manusia terdapat ion Cu di berbagai sel dan jaringan dengan konsentrasi tertinggi di hati dan otak (Tapiero *et al.*, 2003). Ion Cu yang terdapat di semua organisme hidup dalam keadaan Cu^{2+} dan Cu^{+} yang berfungsi dalam kelangsungan hidup dan sebagai kofaktor katalitik penting dalam kimia redoks untuk protein, yang akan menjalankan

fungsi biologis yang diperlukan dalam pertumbuhan dan perkembangan. Asupan Cu sangat bervariasi setiap individu tergantung pada pemilihan makanan, minuman dan faktor lingkungan (Tapiero *et al.*, 2003). The United States Environmental Protection Agency (2013) telah menetapkan asupan atau paparan Cu maksimal 1,3 mg/L atau 1,3 ppm. Jumlah ini didasarkan pada resiko kesehatan dengan margin keamanan yang memadai untuk mencegah potensi masalah kesehatan. Namun, paparan Cu yang berlebihan dapat memodulasi pembentukan radikal bebas dengan melalui proses reaksi redoks sehingga memicu terjadinya pembentukan radikal bebas. Kelebihan Cu dapat menyebabkan kerusakan peroksidatif pada membran lipid melalui reaksi radikal lipid dan oksigen untuk membentuk radikal peroksil. Selain itu, meningkatnya kadar Cu dapat memodifikasi oksidatif low density lipoprotein (LDL) dan memicu terjadinya aterosclerosis dengan meningkatkan transformasi makrofag menjadi sel busa dengan mengembangkan sifat vasokonstriksi dan protombiotik serta memicu terjadi pembentukan radikal hidroksil melalui reaksi Haber-Weiss (Gaetke *et al.*, 2014; Tapiero *et al.*, 2003). Namun, dengan adanya agen pereduksi dalam reaksi enzimatik yang berasal dari antioksidan endogenous maupun antioksidan yang berasal dari eksogenous yang mampu mereduksi Cu^{2+} menjadi Cu^{+} sehingga mencegah terjadi pembentukan radikal bebas melalui reaksi redoks di dalam tubuh (Gaetke *et al.*, 2014).

Hasil pengukuran aktivitas antioksidan yang diperoleh dari ekstrak buah kersen dengan menggunakan metode TAC menunjukkan bahwa EAF memiliki aktivitas yang lebih baik dibandingkan dengan EE, EF dan HF. Hasil yang serupa juga diperoleh pada metode CUPRAC dimana EAF memiliki aktivitas yang lebih baik dibandingkan dengan EE, EF dan HF. Hal ini dikarenakan kandungan senyawa dalam ekstrak dan fraksi dari buah kersen yang memiliki sifat antioksidan dalam mereduksi larutan uji. Hasil yang diberikan sangat berkorelasi dengan kandungan senyawa fenolik dalam ekstrak buah kersen yang sebagaimana telah dilaporkan oleh Nur *et al.*, (2021b). Dilaporkan bahwa EAF (38,2 %b/b EAG) buah kersen memiliki kadar fenolik terbesar diikuti oleh EE (29,1 %b/b EAG), HF (8,3 %b/b EAG) dan EF (2,63 %b/b EAG) (Nur *et al.*, 2021b). Jumlah kandungan senyawa fenolik dalam suatu sampel sangat berpengaruh terhadap aktivitas antioksidan dari suatu sampel uji (Andayani dan Nugrahani, 2018; Leliqia *et al.*, 2020).

4. Kesimpulan

Fraksi etil asetat (EAF) dari buah kersen memiliki potensi sebagai antioksidan dalam mereduksi ion Mo dan ion Cu dengan menggunakan metode TAC dan CUPRAC. Adanya data ilmiah dari penelitian ini dapat memberikan kontribusi dalam pengembangan buah kersen sebagai food supplement antioksidan yang berguna untuk kesehatan masyarakat.

Ucapan Terimakasih

Kami ingin mengucapkan terima kasih kepada Pemerintah Republik Indonesia, Kementerian Pendidikan, Kebudayaan, Riset, dan Teknologi, atas pendanaan yang diberikan melalui hibah kerjasama pendidikan tinggi dengan kontrak No. 01/A/BAST/2021 dan 0397/E.E4/PT.01.02 2021 serta tim mahasiswa STIFA Makassar yang membantu dalam penyelesaian proyek ini.

Deklarasi Konflik Kepentingan

Semua penulis menyatakan tidak ada konflik kepentingan terhadap naskah ini.

Daftar Pustaka

- Andayani, D., dan Nugrahani, R, (2018), Skrining Fitokimia dan Aktivitas Antioksidan Ekstrak Etanol Daun Katang-Katang (*Ipomoea Pescaprae*. L) dari Pulau Lombok Nusa Tenggara Barat, *JPSCR: Journal of Pharmaceutical Science and Clinical Research*, 3(2), 76.
- Apak, R., Güçlü, K., Demirata, B., Özyürek, M., Çelik, S., Bektaşoğlu, B., Berker, K., dan Özyurt, D, (2007), Comparative Evaluation of Various Total Antioxidant Capacity Assays Applied to Phenolic Compounds with the CUPRAC Assay, *Molecules*, 12(7), 1496–1547.
- Apak, R., Güçlü, K., Özyürek, M., Bektaşoğlu, B., dan Bener, M, (2010), Cupric Ion Reducing Antioxidant Capacity Assay for Antioxidants in Human Serum and for Hydroxyl Radical Scavengers, In D. Armstrong (Ed.), *Advanced Protocols in Oxidative Stress II*, 594, 215–239.
- Apak, R., Guclu, K., Ozyurek, M., dan Celik, S. E, (2008), Mechanism of antioxidant capacity assays and the CUPRAC (cupric ion reducing antioxidant capacity) assay, *Microchim Acta*, 160, 413–419.
- Apak, R., Özyürek, M., Güçlü, K., dan Çapanoğlu, E, (2016), Antioxidant Activity/Capacity Measurement. 1. Classification, Physicochemical Principles, Mechanisms, and Electron Transfer (ET)-Based Assays, *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 64(5), 997–1027.
- Arum, Y., Supartono, dan Sudarmin, (2012), Isolasi dan Uji Daya Antimikroba Ekstrak Daun Kersen (*Muntingia calabura*), *Jurnal MIPA UNESA*, 35(2), 165–174.
- Cecchini, S., dan Fazio, F, (2020), Assessment of Total Antioxidant Capacity in Serum of Healthy and Stressed Hens, *Animals*, 10(11), 2019.
- Dhaliwal, J. S., dan Singh, H. (2015), Free Radicals and Anti-oxidants in Health and Disease, *Int J Oral Health Med Res*, 2(3), 97-99.
- Gaetke, L. M., Chow-Johnson, H. S., dan Chow, C. K, (2014), Copper: Toxicological relevance and mechanisms, *Arch Toxicol*, 88(11), 1929–1938.
- Khan, M. A., Rahman, A. A., Islam, S., Khandokhar, P., Parvin, S., Islam, M. B., Hossain, M., Rashid, M., Sadik, G., Nasrin, S., Mollah, M. N. H., dan Alam, Ahmk, (2013), A comparative study on the antioxidant activity of methanolic extracts from different parts of *Morus alba* L (Moraceae), *BMC Research Notes*, 6(1), 24.
- Leliqia, N. P. E., Harta, I. K. G. G. G., Saputra, A. A. B. Y., Sari, P. M. N. A., dan Laksmani, N. P. L, (2020), Aktivitas Antioksidan Kombinasi Fraksi Metanol Virgin Coconut Oil dan Madu Kele Bali dengan Metode DPPH (2,2-diphenyl-1-picrylhydrazyl), *JPSCR: Journal of Pharmaceutical Science and Clinical Research*, 5(2), 84.
- Mogollón, O. F. C., Gonzalez-Cuello, R. E., dan López, J. S. G, (2018), In vitro Antibacterial and Antioxidant Activity of *Muntingia calabura* Fruits Extract, *Contemporary Engineering Sciences*, 11(18), 881–890.

- Mulata, H. N, (2017), Role of Endogenous and Exogenous Glutathione in the Detoxification of Free Radicals, *Research and Review: A journal of Toxicology*, 7(1), 1-14.
- Muslimin, L., Hasyim, I., Fatimah Yu, N., Mubarak, F., dan Yulianti, R, (2019), Nutrient Content, Mineral Content and Antioxidant Activity of *Muntingia calabura* Linn, *Pakistan Journal of Nutrition*, 18(8), 726–732.
- Nur, S., Abriyah, Aswad, M., Yulianti, R., Mokodompit, F., Nursamsiar, dan Sami, F. J, (2020), Inhibitory Tyrosinase Activity Assay from Lyophilisate, Extract and Fractions of Kersen Fruit (*Muntingia calabura* L.), *Prosiding Seminar Nasional Tumbuhan Obat Indonesia Dan Pelayanan Kesehatan Tradisional ke-58*. 105-111.
- Nur, S., Aisyah, A. N., Lukitaningsih, E., Rumiati, Juhardi, R. I., Rezkiawati Andirah, dan Hajar, A. S, (2021a), Evaluation of antioxidant and cytotoxic effect against cancer cells line of *Angiopteris ferox* Copel tuber and its compounds by LC-MS analysis, *Journal of Applied Pharmaceutical Science*, 11(08), 54.
- Nur, S., Angelina, A. A., Aswad, M., Yulianti, R., Burhan, A., dan Nursamsiar, (2021b), In vitro anti-aging activity of *Muntingia calabura* L, fruit extract and its fractions, *Journal of Pharmacy & Pharmacognosy Research*, 9(4), 409–421.
- Pham-Huy, L. A., He, H., dan Pham-Huy, C, (2008), Free Radicals, Antioxidants in Disease and Health, *International Journal of Biomedical Sciences: IJBS.*, 4(2), 89.
- Phaniendra, A., Jestadi, D. B., dan Periyasamy, L, (2015), Free Radicals: Properties, Sources, Targets, and Their Implication in Various Diseases, *Indian Journal of Clinical Biochemistry*, 30(1), 11–26.
- Preethi, K., Premasudha, P., dan Keerthana, K, (2012), Anti-inflammatory Activity of *Muntingia calabura* Fruits, *Pharmacognosy Journal*, 4(30), 6.
- Rahman, MD. M., Islam, Md. B., Biswas, M., dan Alam, A. H. M. K, (2015), In vitro antioxidant and free radical scavenging activity of different parts of *Tabebuia pallida* growing in Bangladesh, *BMC Res Notes*, 8(621), 9.
- Rosalina, Y. K., dan Zakarias, A. M, (2018), Antioxidant Activity of Methanol and n-Hexane Fractions of the Barf of Kersen (*Muntingia calabura*) Extracts. *J Applied Chem. Sci.*, 5(2), 488–490.
- Rotta, E. M., Haminiuk, C. W. I., dan Maldaner, L, (2017), Determination of antioxidant activity and phenolic compounds of *Muntingia calabura* Linn, Peel by HPLC-DAD and UPLC-ESI-MS/MS, *International Journal of Food Science and Technology*, 52(4), 10.
- Tapiero, H., Townsend, D. M., dan Tew, K. D, (2003), Trace elements in human physiology and pathology, *Biomedicine & Pharmacotherapy*, 57(9), 386–398.



© 2022 by the authors. Submitted for possible open access publication under the terms and conditions of the Creative Commons Attribution-ShareAlike 4.0 International (CC BY-SA 4.0) license (<https://creativecommons.org/licenses/by-sa/4.0/>).



Direct Medical Cost Inpatient ACS-STEMI at Sardjito Hospital 2017-2018

M. Fiqri Zulpadly*, Anif Nur Artanti, Dian Eka Ermawati, Sholichah Rohmani, Heru Sasongko and Wisnu Kundarto

Diploma 3 Pharmacy, Vocational School, Universitas Sebelas Maret, Jl. Ir. Sutami 36A, Surakarta, Indonesia, 57126.

*email korespondensi: zulpadlyf@staff.uns.ac.id

Received 21 June 2021, Accepted 01 December 2021, Published 15 March 2022

Abstract: Cardiovascular disease is the main cause of human death worldwide. This disease is also a major burden in health financing, due to direct costs of treatment and hospitalization. One type of cardiovascular disease is Acute Coronary Syndrome (ACS). The incidence of ACS in Indonesia is still the highest with a prevalence rate of 7.2% and continues to increase every year. This study aimed to determine the average direct medical costs of new ACS-STEMI patients who are hospitalized at Dr. Sardjito Hospital Yogyakarta period 2017-2018 and the factors that influence the cost of the treatment statistically. This research was an observational study with a descriptive retrospective research design using data from medical records and the finance (accounting) department. The sampling technique used in this study was purposive sampling based on patients who met the inclusion criteria. A total of 495 patients matched the inclusion criteria and the average of the components of direct medical costs incurred by inpatients was IDR48,926,665 with an average length of stay of 5 days. Statistical test results showed that the categories of gender, age, and payment method were not significantly associated with the average total cost of care for ACS-STEMI patients ($p > 0.05$). Meanwhile, the categories of length of stay and treatment regimen were significantly correlated to the average total cost of care for ACS-STEMI patients ($p < 0.05$). The average total cost of new ACS-STEMI patients undergoing inpatient treatment amounted to IDR48,926,665 which was significantly influenced by the category of the length of hospitalization and therapeutic regimen.

Keywords: acute coronary syndrome; cost; inpatient; STEMI

1. Introduction

Cardiovascular disease is the leading cause of human death worldwide. According to estimates from the World Health Organization (WHO) in 2015, there were 17.7 million people who died from cardiovascular disease, representing 31% of all deaths from non-communicable (catastrophic) diseases. From this proportion, 7.4 million people died, which was associated with ischemic heart disease (Garcia *et al.*, 2018). Cardiovascular diseases consist of coronary heart disease (CHD), heart failure, ventricular arrhythmias, and death due to sudden cardiac arrest, rheumatic heart disease, abdominal artery aneurysms, peripheral arterial disease, and congenital heart disease. Among all cardiovascular diseases, CHD is the most dominant manifestation experienced by humans (Wong, 2014). Funding for catastrophic diseases according to data from the Social Security Administering Agency (BPJS) in 2016 indicated the cost reached nearly 14.6 trillion rupiahs in Indonesia. The largest cost was allocated to heart

disease, which showed an increase in financing in 2016 compared to 2015, amounting to 6.9 trillion rupiahs (48.25%) to 7.4 trillion rupiahs (50.7%) (Indonesian Ministry of Health, 2017). One of the manifestations of CHD is an acute coronary syndrome (ACS) which consists of ST-Elevation Myocardial Infarction (STEMI), Non-ST-Elevation Myocardial Infarction (NSTEMI), and Unstable Angina (UA). These three manifestations are the events that most often cause a person to be referred to the hospital (Carey, 2016).

The ACS is caused by atherosclerosis, which is the process of plaque formation that affects the intima of the artery, resulting in the formation of a thrombus so that the lumen becomes narrowed from its previous size. This can cause disruption of blood supply and in the end, the strength of heart muscle contraction decreases. If the thrombus ruptures before total necrosis of the distal tissue occur, a myocardial infarction occurs (Asikin *et al.*, 2016). The underlying pathology of STEMI is an imbalance between oxygen supply and demand from the myocardium, which can lead to thrombotic vessel occlusion. Plaque rupture is the most common underlying source of thrombotic occlusion in ACS. The EKG, which is used to differentiate early STEMI from NSTEMI, shows injury in a pattern that reflects the degree of occlusion and subsequent ischemia. STEMI occurs when there is complete occlusion, resulting in myocardial injury and necrosis (Hedayati *et al.*, 2017). Rupture of atherosclerotic plaque resulting in partial or complete occlusion of the epicardial coronary artery is the most common mechanism causing ACS. Plaque disruption exposes subendothelial collagen which results in platelet activation and the coagulation cascade leading to thrombus formation (Makki *et al.*, 2013). The occurrence of ACS can be associated with several risk factors which include non-modifiable factors and modifiable factors. Non-modifiable factors include gender, age, generation. Meanwhile, the modifiable factors include smoking habits, hypertension, diabetes mellitus, dyslipidemia, and obesity (Indrawati, 2014).

In tracking direct medical costs, the pharmacoeconomics scientific approach can be used as an illustration to measure a treatment intervention given to patients. There are various terms used in pharmacoeconomic analysis; one of which is the most important variable cost. Variable costs are divided into four categories: direct medical costs, direct non-medical costs, indirect costs, and intangible costs. In general, direct medical cost categorical variables are often compared to other categorical cost variables in pharmacoeconomic research, which include drug costs, doctor visits, hospitalization costs, and others (Andayani, 2013). Dr. Sardjito Hospital, which is located on Kesehatan Street, Mlati District, Sleman Regency, Yogyakarta is a type “A” hospital that supports and completes the national health service infrastructure.

2. Methods

This research was a retrospective non-experimental study based on data from medical records and the finance (accounting) department at Dr. Sardjito Hospital Yogyakarta in the period of 2017 and 2018. The cost parameter used was direct medical costs with the perspective of the hospital as a health service provider.

2.1. Population and sample

The population of this study was all registered patients with the ACS who were identified with ICD-10 ACS-STEMI and underwent hospitalization. The samples taken in this study were in accordance with the inclusion and exclusion criteria considerations. The inclusion criteria in this study were patients who were registered with the new ACS-STEMI I21.0; I21.1-3; I22.0-1; and I22.8. Meanwhile, the exclusion criteria for this study were patient data whose data could not be followed-up to a predetermined tracking time (lost to follow-up). The sample obtained has been fulfilled, namely 495 from the calculation of the minimum sample using Sloving method. The sampling technique used in this research was purposive sampling, which was based on certain considerations that met the inclusion and exclusion criteria. The data collection technique in this study used the data contained in the medical records of inpatients with ACS-STEMI and financial data in the accounting system section of the Dr. Sardjito Hospital.

2.2. Tools and materials

The tools used in data collection were the patient's medical record file, and data from the finance department, and the SPSS version 25 (IBM Corp., Armonk, NY). The data referred to treatments used in ACS-STEMI patients who are treated at the Sardjito Hospital.

2.3. Data analysis

Statistical data analysis was carried out by univariate test on each research data variable, and Spearmen test to find out an association between cost ant other variable.

3. Results and Discussion

The subjects obtained in this study were in accordance with the inclusion criteria which included as many as 495 patients. The basic characteristics of patients in the form of gender, age, and invasive interventions are presented in Table 1.

Table 1 shows that there is a clear difference in the incidence of ACS-STEMI in the gender category. Men tend to be more likely (81.6%) to experience ACS-STEMI compared to women (18.4%). This trend is in line with the research of Andrikopoulos *et al.* (2016) which showed that the patients with ACS-STEMI tended more to be males (79.6%) compared to females. There are several factors that can cause men to have a higher chance of experiencing CHD, namely due to an unhealthy lifestyle such as smoking and drinking alcohol. According

to a statement from the Departemen of Health Human Service of USA (2010) that men are at 10 times greater risk of experiencing CHD than those who do not smoke. This is because of the content of harmful substances in cigarettes such as carbon monoxide, nicotine, and oxidant gases. Carbon monoxide causes a lack of oxygen so that circulation becomes abnormal. Additionally, nicotine can make the blood cause blood clots and can harden the arteries in the heart, while excessive drinking can increase blood pressure, so that the muscles become weak and arteries clogged.

Table 1. ACS-STEMI patient baseline characteristics in Dr. Sardjito Hospital Yogyakarta in the period of 2017 and 2018.

Characteristics	n	%
Sex		
Male	404	81.6
Female	91	18.4
Age		
< 60 year	249	50.3
≥ 60 year	246	49.7
Length of Stay (day)		
1 – 10	450	90.9
11 – 20	36	7.3
21 – 30	7	1.4
31 – 40	1	0.2
41 – 50	1	0.2

The age data category in Table 1 shows that the incidence of ACS-STEMI was greater in those under 60 years old (50.51%) compared to those aged more than or equal to 60 years (49.49%). This finding is in line with the study of Tofler *et al.*, (2017) which showed that the age characteristics of STEMI patients under 65 years were greater (51.22%) compared to patients aged above or equal to 65 years (48.78%). Meanwhile, Length of Stay (LoS) data shows that the percentage of hospitalized patients for 1-10 days was the largest (90.9%) and 31-40 days and 41-50 days were the least, with the average patient stay of 5 days.

The methods of payment made by patients were basically different. Some used general payment methods and were covered by insurance such as the National Health Insurance (JKN), Social Health Insurance (Jamkesmas), and private insurance. The percentages of patient payment methods can be seen in Table 2.

Table 2 shows that the most widely used payment method was the national health insurance (93.1%), and the least used payment method was insurance from the private sector (0.8%). This trend is because since 2014 the government has launched a health insurance program (JKN) that aims to provide the Indonesian people with proper and adequate services.

Table 2. Patient distribution by payment method in Dr. Sardjito Hospital Yogyakarta. *national health insurance: payment with JKN, *social health insurance: payment with Jamkesmas/Jamkesda, *others: payment with private insurance.

Payment Method	n	%
General	15	3.0
National health insurance	461	93.1
Social health insurance	15	3.0
Others	4	0.8

In this study, there were two main therapeutic regimens used to treat patients with ACS-STEMI, namely monotherapy (ticagrelor) and the combination (clopidogrel+ salicylic acid). The percentage level of the category of patient treatment can be seen in the Table 3.

Table 3. Distribution of treatment characteristics of ACS-STEMI patients in Dr. Sardjito Hospital Yogyakarta

Treatment Characteristics	n	%
Monotherapy	91	18.4
Combination	404	81.6

Table 3 shows that the use of the combination regimen was greater (81.6%) than the monotherapy regimen (18.4%). These results are in line with the study of Nafrialdi *et al.*, (2018) which showed that the use of a combination therapy regimen of clopidogrel and aspirin in patients with ACS was greater (68.3%) compared to ticagrelor monotherapy (31.7%).

Direct medical expenses incurred by ACS-STEMI patients who are hospitalized at the Dr. Sardjito hospital for the 2017-2018 period includes several components that are classified into drug costs, support costs, treatment costs, and medical consumables costs. The components of direct medical costs are listed in Table 4.

Table 4. Average direct medical cost (IDR) for ACS-STEMI patients of Dr. Sardjito Hospital Yogyakarta

Component	mean $\pm$ standard deviation	%
Drug	3,054,643.98 $\pm$ 4,158,551.082	6.23
Support	12,889,834.14 $\pm$ 21,379,847.42	26.31
Nursing	9,547,501.67 $\pm$ 9,015,657.527	19.49
Medical consumables	23,502,068.94 $\pm$ 18,622,727.35	47.97
Total	48,994,048.78 $\pm$ 42,399,637.71	100

The percentage of direct medical cost components based on Table 4 shows that the largest average cost, respectively, was the medical consumables (BMHP) cost component (47.97%), followed by support (26.31%), treatment (19.49%), and medicine (6.23%), and the average total direct medical costs were IDR48,994,049 with standard deviation (SD) $\pm$ 42,399,638. The results of this study are in line with research conducted by Aurelia & Pujiyanti, (2017) which shows data on the use of medical consumables and drugs is the component that gets the largest

portion with 33.24%, costs for support and nursing are 23.72%, as well as other costs in the form of maintenance of tools and equipment. indirect costs show a small percentage.

The normality test for the distribution of the data in this study showed that it was not normally distributed even though the data had been transformed, so the Spearman nonparametric test was done, to test and determine which factors influenced the total cost statistically. The data can be seen in Table 5.

Table 5. Factors that affect direct costs for ACS-STEMI patients in Dr. Sardjito Hospital Yogyakarta

Variable	Cost	Note
Sex	$r = -0.020$ $p = 0.655$ $n = 495$	insignificant correlation
Age	$r = 0.051$ $p = 0.259$ $n = 495$	insignificant correlation
Length of Stay	$r = 0.252$ $p = <0.001$ $n = 495$	significant correlation
Payment Method	$r = 0.004$ $p = 0.934$ $n = 495$	insignificant correlation
Therapeutic Regimen	$r = -0.260$ $p = <0.001$ $n = 495$	significant correlation

Based on the data in Table 5, the results show that the gender category was not significantly correlated to the total cost of treatment ($p=0.655$), with a very weak correlation strength and a negative correlation direction ($r=-0.020$). The age category also did not have a significant correlation to the total cost of treatment ($p=0.259$). Additionally, the strength of the correlation was very weak and the direction of the correlation was positive ($r=0.051$). Likewise, the variable method of payment had no significant correlation to the total cost of treatment ($p=0.934$), with a very weak correlation strength and a positive correlation direction ($r=0.004$). Meanwhile, the category of the length of care showed a significant relationship ($p<0.001$) to the total cost of care with a weak correlation strength and a positive correlation direction ($r=0.252$). The therapy regimen also showed a significant relationship ($p<0.001$) to the total cost of care with a weak correlation strength and a negative correlation direction ($r=-0.260$). These findings indicated that the length of treatment and therapy have a significant correlation to the total cost of ACS-STEMI treatment. This shows that the length of treatment and the provision of total therapy, which has an impact on the length of treatment, will increase the cost of drugs, treatment costs, and the cost of using medical materials, thus affecting the total cost of treatment. The cost of inpatient care for new AHF patients has a high cost. the average

inpatient care of AHF patients is about 7 days with room rental costs of 36% of the total AHF treatment costs as a whole. This shows that the longer the patient is hospitalized, the greater the costs incurred (Rihova *et al*, 2013).

4. Conclusion

Based on research conducted at Dr. Sardjito Hospital on the total direct medical costs for inpatients with ACS-STEMI for the period 2017-2018, treatments obtained an average direct medical cost of IDR48,994,049 with SD $\pm$ 42,399,638 and hospitalization reached an average length of stay of 5 days. Factors, which were significantly correlated that affected the total cost of treatment based on the Spearman test included the categories of the length of treatment and therapy. These findings were considered significant, although the strength of the correlations was weak and the direction of the correlation was positive with the total costs incurred.

Acknowledgement

The authors would like to thank the teams of Dr. Sardjito Hospital for excellent technical assistance.

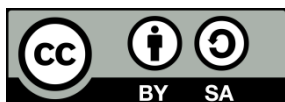
Conflict of Interest

The authors have no conflict of interest to disclose.

References

- Andayani, T.M. (2013). *Farmakoekonomi, Prinsip dan Metodologi*. Yogyakarta: Bursa Ilmu.
- Andrikopoulos, G., Terentes-Printzios, D., Tzeis, S., Vlachopoulos, C., Varounis, C., Nikas, N., Lekakis, J., Stakos, D., Lymperi, S., Symeonidis, D., Chrissos, D., Kypizidis, C., Alexopoulos, D., Zombolos, V., Foussas, S., Kranidis, A., Oikonomou, K., Vasilikos, V., Andronikos, P., Dermitzakis, A., Richter, D., Fragakis, N., Styliadis, I., Marvidis, S., Stefanadis, C., and Vardas, P., (2016). Epidemiological characteristics, management and early outcomes of acute coronary syndromes in Greece: The PHAETHON study. *Hellenic J. Cardiol.* 57(3): 157-166.
- Asikin, M., Nuralamsyah, M., and Susaldi. (2016). *Keperawatan Medikal Bedah Sistem Kardio Vaskular*, Jakarta: Erlangga.
- Aurelia, A., and Pujiyanti, E., (2017). Unit Cost and Cost Recovery Rate of In-Patients with Acute Coronary Syndrome in Hospital X, 2015. *Journal Ekonomi Kesehatan Indonesia.* 1(3): 132-137.
- Carey, M.G. (2016). Acute Coronary Syndrome and ST Segment Monitoring. *Critical Care Nursing Clinics.* 28: 347–355.
- Departemen of Health Human Service of USA. (2010). *How to tobacco smoke cause disease the biology and behavioral basis for smoking*. Atlanta: US Government Printing Office.
- Garcia, M.M., Ortega, M.S., Arriaga, I.V., Lemus, E.H., Herrera, R.G., and Vallejo M. (2018). A systematic approach to analyze the social determinants of cardiovascular disease. *PloS. ONE.* 13(1): 1-25.

- Hedayati, T., Yadav, N., and Khanagavi, J., (2017). Non-ST-Segment Acute Coronary Syndromes. *Cardiology Clinics*. 36(1). 37-52.
- Indrawati, L. (2014). Hubungan Antara Pengetahuan, Sikap, Persepsi, Motivasi, Dukungan Keluarga dan Sumber Informasi Pasien Penyakit Jantung Koroner dengan Tindakan Pencegahan Sekunder Faktor Risiko (Studi Kasus Di RSPAD Gatot Soebroto Jakarta), *Jurnal Ilmiah WIDYA* 2(3):30-36.
- Indonesian Ministry of Health, (2017). Penyakit Jantung Penyebab Kematian Tertinggi, Kemenkes Ingatkan CERDIK. <https://bit.ly/3t6JDqo>. diakses pada 29 Juli 2017
- Makki, N., Brennan, T.M., and Girotra, S., (2015). Acute Coronary Syndrome. *Journal of intensive care medicine*. 30(4) 186-200.
- Nafrialdi, N., Handini, N.M., Instiaty, I., and Wijaya, I.P. (2018). A cost-effectiveness and safety analysis of dual antiplatelet therapy comparing aspirin–clopidogrel to aspirin–ticagrelor in patients with acute coronary syndrome. *Medical Journal of Indonesia*. 27(4): 262-270.
- Rihova, B., Parenica, J., Jarkovsky, J., miklik, R., Sulcova, A., Littnerova, S., Felsoci, M., Kala, P., and Spinar, J., (2013). Cardiology department hospitalization costs in patients with acute heart failure vary according to the etiology of the acute heart failure: Data from the AHEAD Coreregistry 2005–2009. *Cor et Vasa*. 55(1): 7-14.
- Tofler, G.H., Kopel, E., Klempfner, R., Eldar, M., Buckley, T., and Goldenberg, I. (2017). Triggers and timing of acute coronary syndrome. *The American Journal of Cardiology*. 119(10): 1560-1565.
- Wong, W.D. (2014). Epidemiological studies of CHD and the evolution of preventive cardiology. *Nature Reviews Cardiology*. 11(5). 276-89.



© 2022 by the authors. Submitted for possible open access publication under the terms and conditions of the Creative Commons Attribution-ShareAlike 4.0 International (CC BY-SA 4.0) license (<https://creativecommons.org/licenses/by-sa/4.0/>).



Faktor Yang Mempengaruhi Pengetahuan, Sikap dan Perilaku Apoteker Terhadap Vaksinasi Hepatitis B di Kota Surakarta

Verawati Hadi^{1*} dan Burhannudin Ichsan²

¹Program Magister Farmasi Universitas Muhammadiyah Surakarta, Jl. A. Yani, Mendungan, Pabelan, Kartasura, Indonesia, Jawa Tengah, Indonesia, 57162.

²Fakultas Kedokteran Universitas Muhammadiyah Surakarta, Jl. A. Yani, Mendungan, Pabelan, Kartasura, Indonesia, Jawa Tengah, Indonesia, 57162.

*email korespondensi: v100190002@student.ums.ac.id

Received 08 December 2021, Accepted 01 March 2021, Published 15 March 2022

Abstrak: Penyakit hepatitis B merupakan masalah kesehatan di dunia termasuk Indonesia. Cakupan vaksinasi hepatitis B terhadap apoteker rendah. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui gambaran pengetahuan, sikap dan perilaku apoteker terhadap infeksi virus hepatitis B dan vaksinasinya. Selain itu, peneliti juga melakukan evaluasi apakah ada hubungan signifikan antara faktor demografi dengan pengetahuan, sikap dan perilaku apoteker terhadap vaksinasi hepatitis B. Studi *crosssectional* dilakukan pada populasi apoteker di Kota Surakarta yang memenuhi kriteria inklusi. Teknik pengambilan sampel dalam penelitian ini adalah *purposive sampling* dengan jumlah sampel 243 orang. Pengetahuan, sikap dan perilaku dinilai dengan kuesioner yang disusun oleh peneliti dengan menggunakan literatur pendukung dan dinilai oleh *expert judgement*. Pengetahuan dikategorikan menjadi baik, cukup dan kurang, sikap dan perilaku dikategorikan menjadi baik dan kurang baik. Analisis hubungan variabel dilakukan dengan uji *chi-square*. Hasil penelitian menunjukkan bahwa apoteker memiliki pengetahuan baik (79,17%), sikap baik (73,33%) dan perilaku kurang baik (41,22%) terhadap vaksinasi hepatitis B. Terdapat 2 hubungan yang signifikan ($p < 0,05$) yaitu antara waktu praktik dengan sikap apoteker dan antara pendapatan per bulan dengan pengetahuan, sikap dan perilaku apoteker di Kota Surakarta.

Kata kunci: apoteker; hepatitis B; pengetahuan; perilaku; sikap; vaksinasi

Factors Affecting Knowledge, Attitudes, and Behavior of Pharmacists Against Hepatitis B Vaccination in Surakarta City. Abstract: Hepatitis B is a health problem in the world, including Indonesia. The coverage of hepatitis B vaccination against pharmacists is low. This study aimed to describe the knowledge, attitudes and behavior of pharmacists towards hepatitis B virus infection and its vaccination. In addition, the researchers also evaluated whether there was a significant relationship between demographic factors and pharmacists' knowledge, attitudes and behavior towards hepatitis B vaccination. A cross-sectional study was conducted on a population of pharmacists in Surakarta City who met the inclusion criteria. The sampling technique in this study was purposive sampling with a total sample of 243 people. Knowledge, attitudes and behavior were assessed using a questionnaire compiled by the researcher using supporting literature and assessed by expert judgment. Knowledge is categorized into good, sufficient and inadequate, attitudes and behavior are categorized into good and inadequate. Variable relationship analysis was performed by using the chi-square test. The results showed that pharmacists had good knowledge, good attitudes and bad behavior towards hepatitis B vaccination. There were two significant relationships ($p < 0,05$), which is between length of practice time with pharmacist attitudes and between monthly income and pharmacist knowledge, attitudes and behavior in Surakarta City.

Keywords: pharmacist; hepatitis B; knowledge; behavior; attitude; vaccination

1. Pendahuluan

Penyakit hepatitis merupakan tantangan kesehatan global yang dapat menyebabkan sirosis, *hepatocellular carcinoma* bahkan kematian pada orang dengan infeksi kronis (World Health Organization, 2016). WHO memperkirakan 296 juta orang di dunia terinfeksi virus hepatitis B dengan penambahan 1,5 juta kasus baru tiap tahunnya dengan kasus kematian karena hepatitis B sebanyak 820.000 kasus pada tahun 2019 (World Health Organization, 2021). Prevalensi hepatitis B di Indonesia sebanyak 21,8% tertinggi diantara penyakit hepatitis jenis lain (Infodatin Kemenkes, 2017).

Pengetahuan apoteker yang termasuk dalam tenaga kesehatan tentang virus, infektivitasnya dan strategi pemberian vaksinasi hepatitis B diperlukan karena mereka adalah kelompok yang akan menjadi konselor dalam peningkatan strategi vaksinasi (Botchway *et al.*, 2020; Indonesia, 2014). Vaksinasi menjadi pertimbangan cara yang efektif sebagai pencegahan hepatitis B, namun capaian vaksinasinya masih rendah pada negara berkembang (Machmud *et al.*, 2021). Sikap mengacu pada perasaan terhadap subjek yang terbentuk dari ide-ide yang telah dimiliki sebelumnya, niat dan kecenderungan untuk bereaksi dalam cara dan situasi tertentu. Praktik mengacu pada cara mereka melakukan dan mendemonstrasikan pengetahuan dan sikap mereka melalui tindakan (Mursy & Mohamed, 2019).

Penelitian Abiola *et al.*, (2013) di Alausa, Lagos State menyimpulkan bahwa tenaga kesehatan memiliki pengetahuan dan sikap yang baik namun perilaku yang kurang terhadap vaksinasi hepatitis B. Penelitian Etheline di Bamenda, Kamerun, dari beberapa tenaga kesehatan 338 (84,9%) pernah mendengar tentang hepatitis virus dan 269 (67,6%) dari mereka memiliki pengetahuan yang memadai tentang rute penularan HBV (Akazong *et al.*, 2020). Mayoritas partisipan (73,2%) pada penelitian Thamir di Saudi Arabia menyatakan bahwa hepatitis B adalah penyakit yang umum terjadi dan vaksinasi merupakan strategi yang efektif untuk mengurangi tingkat kejadian penyakit (Alshammari *et al.*, 2019).

Penelitian tentang pengetahuan, sikap dan perilaku tenaga kesehatan terhadap vaksinasi hepatitis B telah banyak dilakukan di berbagai negara. Pengetahuan dan sikap yang dimiliki oleh tenaga kesehatan memiliki peran penting dalam pencegahan penyebaran infeksi (Setia *et al.*, 2013). Pengetahuan, sikap dan perilaku yang berkaitan dengan infeksi virus hepatitis B dan vaksinasinya berbeda-beda di antara tenaga kesehatan (Ayalew *et al.*, 2016). Apoteker memiliki peran penting sebagai edukator, fasilitator dan administrasi terkait vaksin. Apoteker berperan penting untuk meningkatkan literasi kesehatan dan tingkat cakupan vaksinasi serta dapat meyakinkan masyarakat terkait keraguan mereka terhadap vaksinasi (Bragazzi, 2019). Penelitian tentang pengetahuan, sikap dan perilaku dilakukan terhadap apoteker di Kota

Surakarta karena melihat pentingnya peran apoteker. Penelitian yang mengambil subyek apoteker di Kota Surakarta belum pernah dilakukan sebelumnya. Peneliti tertarik untuk melakukan penelitian pengetahuan, sikap dan perilaku apoteker di Kota Surakarta berdasarkan uraian di atas.

Penelitian ini dilakukan untuk mengetahui tingkat pengetahuan, sikap dan perilaku apoteker tentang infeksi hepatitis B serta vaksinasi hepatitis B. Selain itu, penelitian yang dilakukan pada apoteker di Kota Surakarta juga mengidentifikasi faktor yang mempengaruhi pengetahuan, sikap dan perilaku mereka tentang vaksinasi hepatitis B. Pengambilan responden telah mendapat dukungan dari Ikatan Apoteker Indonesia pengurus cabang Surakarta.

2. Bahan dan Metode

Penelitian yang dilakukan merupakan penelitian kuantitatif. Analisis tingkat pengetahuan, sikap dan perilaku apoteker terhadap vaksinasi hepatitis B secara univariat dan bivariat. Penelitian ini telah mendapatkan persetujuan dari Komisi Etik Penelitian Kesehatan (KEPK) Fakultas Kedokteran Universitas Muhammadiyah Surakarta dengan No. 3671/B.1/KEPK-FKUMS/VIII/2021. Populasi penelitian ini adalah apoteker di kota Surakarta. Periode pengambilan sampel pada bulan September – Oktober 2021. Desain penelitian ini adalah *cross sectional* dengan pengambilan sampel secara purposive sampling sesuai dengan kriteria inklusi. Besar sampel dihitung menggunakan rumus slovin (taraf kepercayaan 95%) dan diperoleh sampel adalah 243 orang dari populasi sebanyak 620 apoteker.

Kriteria inklusi penelitian ini adalah apoteker di kota Surakarta yang terdaftar sebagai anggota Ikatan Apoteker Indonesia cabang Surakarta. Kriteria eksklusi penelitian ini adalah apoteker vaksinator hepatitis B untuk mencegah bias hasil pengetahuan, sikap dan perilaku terhadap penerimaan vaksin hepatitis B.

Instrumen pengumpulan data yang digunakan berupa kuesioner. Kuesioner pengetahuan disusun oleh tim peneliti berdasarkan panduan yang dikeluarkan oleh Kementerian Kesehatan RI, CDC (Centers for Disease Control and Prevention) dan WHO (World Health Organization). Pengetahuan yang diukur meliputi pemahaman apoteker terkait penyakit hepatitis B, faktor risiko dan penerima paparan hepatitis B, definisi dan jadwal vaksinasi hepatitis B, titer antibodi yang terbentuk pasca imunisasi. Kuesioner telah diuji validitas dan reliabilitas pada 29 responden dengan hasil 25 pertanyaan dinyatakan valid (nilai $r > 0,2$) dan reliabel (nilai cronbach alfa $> 0,6$) (Faturochman & Dwiyanto, 2016). Data yang diperoleh melalui kuesioner pengetahuan, kemudian dianalisis dengan memberikan skor 1 untuk jawaban benar dan skor 0 untuk jawaban salah untuk item favorable. Analisis skor 1 untuk jawaban salah dan skor 0 untuk

jawaban benar untuk item unfavorable. Pengetahuan diklasifikasikan berdasarkan perolehan nilai yaitu >75% (baik), 56-75% (cukup) dan nilai <55% (kurang) (Farida *et al.*, 2021).

Sikap apoteker diukur dengan 15 pernyataan. Pernyataan favorable diberikan bobot skor 1 untuk jawaban sangat tidak setuju, 2 untuk jawaban tidak setuju, 3 untuk jawaban ragu-ragu, 4 untuk jawaban setuju dan 5 untuk jawaban sangat setuju. Pertanyaan unfavorable diberikan bobot skor 1 untuk jawaban sangat setuju, 2 untuk jawaban setuju, 3 untuk jawaban ragu-ragu, 4 untuk jawaban tidak setuju dan 5 untuk jawaban sangat tidak setuju. Variabel sikap responden dalam penelitian ini akan diukur menggunakan skala likert. Hasil skoring akan diperoleh nilai minimal 15 dan maksimal 75. Pengkategorian sikap dibagi menjadi sikap yang kurang baik (<71%) dan baik (71%-100%) (Husaini *et al.*, 2017)

Perilaku apoteker diukur dengan 15 pernyataan. Pernyataan favorable diberikan bobot skor 1 untuk jawaban sangat tidak setuju, 2 untuk jawaban tidak setuju, 3 untuk jawaban ragu-ragu, 4 untuk jawaban setuju dan 5 untuk jawaban sangat setuju. Variabel perilaku responden dalam penelitian ini akan diukur menggunakan skala likert. Hasil skoring akan diperoleh nilai minimal 15 dan maksimal 75. Peneliti mengkategorikan perilaku dibagi menjadi perilaku yang kurang baik (<71%) dan baik (71%-100%).

Analisis deskriptif dilakukan dengan tes normalitas dengan data yang tidak terdistribusi normal, sehingga data yang digunakan adalah nilai tengah (median). Hubungan karakteristik demografi terhadap pengetahuan, sikap dan perilaku apoteker dianalisis dengan program SPSS statistics 24.0 for Windows menggunakan uji Chi-Square. Data yang diinputkan adalah data numerik. Nilai $p < 0,05$ dapat diartikan bahwa ada hubungan yang signifikan antara variabel yang diuji.

3. Hasil dan Pembahasan

3.1. Karakteristik responden

Penelitian ini melibatkan 243 responden. Distribusi apoteker dikelompokkan berdasarkan jenis kelamin, usia, tempat praktik, lama praktik (tahun), waktu praktik dalam seminggu dan jasa profesi. Distribusi karakteristik apoteker di kota Surakarta dapat dilihat pada Tabel 1.

Responden apoteker di kota Surakarta terbanyak adalah perempuan dengan usia 25-34 tahun. Hasil ini sesuai dengan data aplikasi sistem informasi apoteker kota Surakarta pada tahun 2021 yang menyebutkan mayoritas anggota adalah perempuan. Apoteker rata-rata berpraktik di Rumah Sakit dan Apotek dengan waktu praktik 40 jam per minggu. Lama Praktik apoteker di 0 – 5 tahun sebanyak 130 orang (53,5%). Jasa Profesi (pendapatan per bulan) paling banyak di rentang < Rp3.000.000 / bulan.

Tabel 1. Distribusi karakteristik apoteker di kota Surakarta yang terdaftar sebagai anggota Ikatan Apoteker Indonesia cabang Surakarta (N=243).

Kategori	Klasifikasi	Jumlah	Presentase (%)
Jenis Kelamin	Laki – laki	41	16,9 %
	Perempuan	202	83,1%
Usia	<25 tahun	22	9,1%
	25 - 34 tahun	125	51,4%
	35 - 44 tahun	70	28,8%
	45 - 54 tahun	17	7,0%
	55 - 64 tahun	5	2,1%
	> 65 tahun	4	1,6%
Tempat Praktik	Apotek	80	32,9%
	Rumah Sakit	81	33,3%
	Distributor / PBF	10	4,1%
	Puskesmas	10	4,1%
	Klinik	30	30%
	Industri	5	2,1%
	Tidak Berpraktik	27	11,1%
Lama Praktik	0-5 tahun	130	53,5%
	6-10 tahun	69	28,4%
	11-20 tahun	34	14%
	21-30 tahun	4	1,6%
	> 30 tahun	6	2,5%
Waktu Praktik dalam seminggu	< 24 jam	35	14,4%
	24 jam	17	7,0%
	32 jam	32	13,2%
	40 jam	100	41,2%
	48 jam	0	0
	> 48 jam	59	24,3%
Jasa Profesi	< 3.000.000	98	40,3%
	3.000.000 – 3.999.900	74	30,5%
	4.000.000 – 4.999.900	36	14,8%
	5.000.000 – 5.999.900	22	9,1%
	> 6.000.000	13	5,3%

3.2. Gambaran pengetahuan, sikap dan perilaku apoteker terhadap vaksinasi hepatitis B

Penelitian ini menilai pengetahuan yang terkait tentang virus hepatitis B, risiko penerima pajanan virus hepatitis B, definisi vaksinasi hepatitis B, jadwal vaksinasi hepatitis B, dan pemeriksaan titer antibodi. Tabel 2 menunjukkan gambaran pengetahuan responden berdasarkan nilai rata-rata dan nilai tengah persentase total jawaban responden. Median pengetahuan apoteker tentang vaksinasi hepatitis B di kota Surakarta dikategorikan baik (79,17%). Data yang digunakan oleh peneliti adalah median dikarenakan data tidak terdistribusi normal. Hasil pengetahuan penelitian ini sejalan dengan penelitian yang dilakukan di India

dengan hasil 76% dokter gigi, 81% farmasi dan 63,6% perawat memiliki pengetahuan bahwa tenaga kesehatan memiliki risiko infeksi hepatitis B akibat profesi pekerjaan yang mengharuskan kontak dengan pasien (Setia *et al.*, 2013).

Sikap apoteker terhadap vaksinasi hepatitis B di kota Surakarta dikategorikan baik (73,33%). Namun, perilaku apoteker terhadap vaksinasi hepatitis B dikategorikan kurang baik (41,22%). Data yang digunakan oleh peneliti adalah median dikarenakan data tidak terdistribusi normal. Penelitian ini sejalan dengan penelitian Abiola *et al.*, (2013), mayoritas responden memiliki pengetahuan dan sikap yang baik tentang infeksi dan vaksinasi hepatitis B, tetapi perilaku responden kurang baik. Kejadian infeksi virus hepatitis B dapat diturunkan dengan meningkatkan kesadaran tenaga kesehatan tentang penularannya dan mendukung vaksinasi hepatitis B di semua fasilitas pelayanan kesehatan. Oleh karena itu, tenaga kesehatan yang ada di fasilitas pelayanan kesehatan harus memiliki pengetahuan yang memadai, sikap baik dan perilaku positif tentang penyakit ini (Baig *et al.*, 2015).

Tabel 2. Gambaran tingkat pengetahuan, sikap dan perilaku apoteker terhadap hepatitis B di kota Surakarta (N=243).

Nilai	Pengetahuan	Sikap	Perilaku
Mean	77,02%	73,51%	42,80%
Median	79,17%	73,33%	41,22%

3.3. Faktor yang mempengaruhi pengetahuan, sikap dan perilaku apoteker

Skor pengetahuan, sikap dan perilaku responden dihitung berdasarkan jawaban benar yang dibandingkan dengan total skor maksimal dikalikan 100%. Gambaran pengetahuan, sikap dan perilaku responden dapat dilihat pada tabel 2. Uji hubungan dilakukan dengan metode chi-square dengan nilai kemaknaan $>95\%$ atau dikatakan memiliki hubungan apabila nilai $p < 0,05$.

Hasil penelitian yang disajikan tabel 3 menunjukkan bahwa terdapat dua hasil hubungan yang signifikan antara waktu praktik dengan sikap ($p = 0,007$) dan jasa profesi dengan pengetahuan ($p = 0,023$), sikap ($p = 0,000$) dan perilaku ($p = 0,014$). Jenis kelamin, usia, tempat praktik dan lama praktik tidak memiliki pengaruh terhadap pengetahuan, sikap dan perilaku apoteker. Sejalan dengan penelitian yang dilakukan di Nigeria dan Sudan mengungkapkan bahwa responden yang memiliki pengetahuan yang baik terhadap hepatitis B tidak tergantung dari usia, jenis kelamin, kategori profesi dan lama praktik (Soiza *et al.*, 2018; Mursy & Mohamed, 2019).

Waktu praktik 40 jam/minggu mempengaruhi sikap apoteker (29,6%) untuk melakukan vaksinasi hepatitis B. hal ini sejalan dengan penelitian sikap dan status vaksinasi di Ethiopia (2018) yang menjelaskan bahwa waktu praktik merupakan faktor penting yang mempengaruhi status vaksinasi petugas kesehatan. Peningkatan waktu praktik akan meningkatkan risiko

paparan infeksi sehingga meningkatkan sikap yang baik dalam tindakan preventif (Akibu *et al*, 2018).

Tabel 3. Faktor demografi responden yang mempengaruhi pengetahuan, sikap dan perilaku (N=243 orang; p = nilai uji chi-square).

Variabel		Pengetahuan			Sikap		Perilaku	
		Kurang	Cukup	Baik	Kurang	Baik	Kurang	Baik
Jenis Kelamin	Perempuan	3,5%	27,7%	68,8%	32,2%	67,8%	97%	3%
	Laki-laki	0%	31,7%	68,3%	29,3%	70,7%	95,1%	4,9%
		$p = 0,446$			$p = 0,854$		$p = 0,626$	
Usia (tahun)	<25	0%	18,2%	81,8%	45,5%	54,5%	100%	0%
	25-34	4,0%	31,2%	64,8%	31,2%	68,8%	95,2%	2,5%
	35-44	2,9%	24,3%	72,9%	28,6%	71,4%	97,1%	0,8%
	45-54	0%	29,4%	70,6%	29,4%	70,6%	100%	0%
	55-64	0%	40%	60%	40%	60%	100%	0%
	>65	0%	50%	50%	25%	75%	100%	0%
		$p = 0,842$			$p = 0,771$		$p = 0,766$	
Tempat praktik	Apotek	2,5%	30%	67,5%	33,8%	66,3%	96,2%	3,8%
	Rumah Sakit	0%	23,5%	76,5%	28,4%	71,6%	96,3%	3,7%
	Distributor	10%	30%	60%	20%	80%	90%	10%
	Puskesmas	0%	20%	80%	40%	60%	100%	0%
	Klinik	3,3%	30%	66,7%	33,3%	66,7%	100%	0%
	Industri	0%	20%	80%	0%	100%	80%	20%
	Tidak Praktik	11,1%	40,7%	48,1%	40,7%	59,3%	100%	0%
		$p = 0,175$			$p = 0,558$		$p = 0,226$	
Lama praktik (tahun)	0-5	3,8%	33,1%	63,1%	34,6%	65,4%	96,2%	3,8%
	6-10	2,9%	24,6%	72,5%	33,3%	66,7%	98,6%	1,4%
	11-20	0%	14,7%	85,3%	14,7%	85,3%	94,1%	5,9%
	21-30	0%	50%	50%	50%	50%	100%	0%
	>30	0%	28,4%	68,7%	33,3%	66,7%	100%	0%
		$p = 0,405$			$p = 0,218$		$p = 0,751$	
Waktu praktik (jam)	<24	8,6%	42,9%	48,6%	48,6%	51,4%	100%	0%
	24	5,9%	23,5%	70,6%	35,3%	64,7%	100%	0%
	32	0%	40,6%	59,4%	9,4%	90,6%	96,9%	3,1%
	40	2%	22,0%	76,0%	28,0%	72,0%	98%	2%
	>48	1,7%	6,2%	17,7%	39,0%	61,0%	91,5%	8,5%
		$p = 0,052$			$p = 0,007$		$p = 0,122$	
Jasa Profesi	<3.000.000	3,1%	38,8%	58,2%	34,7%	65,3%	100%	0%
	3.000.000–3.999.900	5,4%	27,0%	67,6%	43,2%	56,8%	94,6%	5,4%
	4.000.000–4.999.900	0%	19,4%	80,6%	2,8%	97,2%	88,9%	11,2%
	5.000.000–5.999.900	0%	4,5%	95,5%	0%	100%	100%	0%
	>6.000.000	0%	23,1%	76,9%	76,9%	23,1%	100%	0%
		$p = 0,023$			$p = 0,000$		$p = 0,014$	

Responden dengan jasa profesi di rentang Rp.5.000.000 – Rp.5.999.900 sebanyak 95,5% (21 orang) berpengetahuan baik, namun responden dengan jasa profesi <Rp.3.000.000 hanya sebanyak 58,2% (57 orang) yang berpengetahuan baik. Sikap dan perilaku responden terhadap vaksinasi hepatitis B dengan jasa profesi Rp.5.000.000 – Rp.5.999.900 sebanyak 100% (22 orang) memiliki sikap yang baik dan 11,1% (4 orang) memiliki perilaku yang baik. Penelitian systematic review oleh Putri Bungsu, 2021 memaparkan bahwa penghasilan bulanan dan pendidikan merupakan faktor yang kuat terhadap pengetahuan dan status vaksinasi (Machmud *et al*, 2021). Sejalan dengan penelitian yang dilakukan di Universitas Gondar, Norwegia (2019) bahwa pendapatan bulanan memiliki hubungan yang signifikan dengan kemauan membayar vaksin. Hal ini mungkin disebabkan karena dengan memiliki pendapatan lebih diperkirakan memiliki uang tambahan yang akan dialokasikan untuk upaya kesehatan disamping kebutuhan dasar (Tarekegn & Yismaw, 2019).

Keterbatasan penelitian ini adalah pengambilan data responden di masa pandemi COVID-19 melalui google form (secara online) sehingga interaksi peneliti dalam menjelaskan maksud dan tujuan penelitian kurang optimal. Informasi yang diberikan responden melalui kuesioner online terkadang tidak menunjukkan pendapat responden yang sebenarnya dikarenakan dikarenakan perbedaan pemikiran, anggapan dan pemahaman yang berbeda tiap apoteker dalam menyikapi pertanyaan yang diberikan.

4. Kesimpulan

Hasil penelitian ini dapat disimpulkan bahwa pengetahuan dan sikap apoteker baik serta perilaku kurang terhadap vaksinasi hepatitis B. Terdapat hubungan yang signifikan antara waktu praktik apoteker dengan sikap apoteker dan jasa profesi dengan pengetahuan, sikap dan perilaku apoteker terhadap vaksinasi hepatitis B. Peneliti menyarankan bagi perkembangan ilmu kefarmasian adalah memodifikasi metode penelitian dan memperluas daerah cakupan penelitian. Peneliti juga mengharapkan agar edukasi penyakit hepatitis B dan vaksinasinya menjadi bagian edukasi yang dilakukan oleh apoteker di fasilitas pelayanan kesehatan.

Ucapan Terimakasih

Terimakasih penulis sampaikan kepada Universitas Muhammadiyah Surakarta dan Ikatan Apoteker Indonesia cabang Surakarta

Deklarasi Konflik Kepentingan

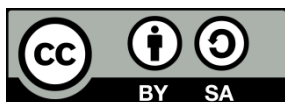
Semua penulis menyatakan tidak ada konflik kepentingan terhadap naskah ini.

Daftar Pustaka

Abiola, A. O., O. E. Omoyeni, dan B. A. Akodu. (2013). Knowledge, Attitude and Practice of Hepatitis B Vaccination among Health Workers at the Lagos State Accident and Emergency Centre, Toll-Gate, Alausa, Lagos State. *West African Journal of Medicine*.

- 32(4): 257–62.
- Akazong, E., Tume, C., Njouom, R., Ayong, L., Fondoh, V., dan Kuiate, J. R. (2020). Knowledge, Attitude and Prevalence of Hepatitis B Virus among Healthcare Workers: A Cross-Sectional, Hospital-Based Study in Bamenda Health District, NWR, Cameroon. *BMJ Open*. 10(3): 1–8. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2019-031075>.
- Akibu, Mohammed, Nurgi, S., Tadese, M., dan Tsega, W. D. (2018). Attitude and Vaccination Status of Healthcare Workers against Hepatitis B Infection in a Teaching Hospital, Ethiopia. *Scientifica*. 2018. <https://doi.org/10.1155/2018/6705305>.
- Alshammari, Thamir Aljofan, M., Subaie, G., dan Hussain, T. (2019). Knowledge, Awareness, Attitude, and Practice of Health-Care Professionals toward Hepatitis B Disease and Vaccination in Saudi Arabia. *Human Vaccines and Immunotherapeutics*. 15(12): 2816–23.
- Ayalew, Mohammed Biset, Horssa, B. A., Getachew, N., Amare, S., dan Getnet, A. (2016). Knowledge and Attitude of Health Care Professionals Regarding Hepatitis B Virus Infection and Its Vaccination, University of Gondar Hospital, Ethiopia. *Hepatic Medicine: Evidence and Research*. 8 :135. <https://doi.org/10.2147/HMER.S120477>.
- Baig, Vaseem Naheed, Gupta, P. K., Sharma, A. K., dan Swarnkar, M. (2015). Assessment of Knowledge, Attitude and Practice about Hepatitis B among Clinicians & Medical Students: A Cross Sectional Study. *National Journal of Community Medicine*. 6(3) : 415–22. www.njcmindia.org.
- Botchway, Elizabeth Tabitha, Agyare, E., Seyram, L., Owusu, K. K., Mutocheluh, M., dan Obiri-Yeboah, D. (2020). Prevalence and Attitude towards Hepatitis b Vaccination among Healthcare Workers in a Tertiary Hospital in Ghana. *Pan African Medical Journal*. 36(244): 1–11.
- Bragazzi, N. L. (2019). Pharmacists as Immunizers: The Role of Pharmacies in Promoting Immunization Campaigns and Counteracting Vaccine Hesitancy. *Pharmacy*. 7(4): 166. <https://doi.org/10.3390/pharmacy7040166>.
- Farida, Yeni, Salsabila, Y. Z., Amsari, A., Niruri, R., Yugatama, A., Handayani, N., dan Prihapsara, F. (2021). Analisis Hubungan Pengetahuan Terhadap Kepatuhan Terapi Pada Pasien Hipertensi Di Puskesmas Pucang Sawit Surakarta, *JPSCR: Journal of Pharmaceutical Science and Clinical Research*, 6(3), 264–74.
- Faturochman, dan Dwiyanto, Agus. (2016). Validitas Dan Reliabilitas Pengukuran Keluarga Sejahtera. *Populasi*. 9(1): 1–19. <https://doi.org/10.22146/jp.11710>.
- Husaini, Husaini, Panghiyangani, R., dan Saputra, M. (2017). Pengaruh Penyuluhan HIV/AIDS Terhadap Pengetahuan Dan Sikap Tentang HIV/ AIDS Mahasiswi Akademi Kebidanan Banjarbaru Tahun 2016. *Buletin Penelitian Kesehatan*. 45 (1): 11–16. <https://doi.org/10.22435/bpk.v45i1.5787.11-16>.
- Indonesia. (2014). *Undang-Undang No 36 Tahun 2014 tentang Tenaga Kesehatan*. Lembaran Negara RI Tahun 2014 Nomor 298, Tambahan Lembaran RI Nomor 5607. Sekretariat Negara. Jakarta
- Infodatin Kemenkes. (2017). Situasi Penyakit Hepatitis B Di Indonesia Tahun 2017. *Journal of Chemical Information and Modeling*. 53 (9): 1689–99.
- Machmud, Putri Bungsu., Glasauer, S., Gottschick, C., dan Mikolajczyk, R. (2021). Knowledge, Vaccination Status, and Reasons for Avoiding Vaccinations against Hepatitis b in Developing Countries: A Systematic Review. *Vaccines*. 9(6): 1–26. <https://doi.org/10.3390/vaccines9060625>.
- Mursy, S. M. E. M., dan Mohamed, S. O. O. (2019). Knowledge, Attitude, and Practice towards Hepatitis B Infection among Nurses and Midwives in Two Maternity Hospitals in Khartoum, Sudan. *BMC Public Health*. 19(1): 1–7. <https://doi.org/10.1186/s12889-019-7982-8>.
- Setia, S., Gambhir, R. S., Kapoor, V., Jindal, G., dan Garg, S. (2013). Attitudes and Awareness

- Regarding Hepatitis B and Hepatitis C amongst Health-Care Workers of a Tertiary Hospital in India. *Annals of Medical and Health Sciences Research*. 3(4): 551. <https://doi.org/10.4103/2141-9248.122105>.
- Soiza, Roy L., Donaldson, A. I. C., dan Myint, P. K. (2018). Vaccine against Arteriosclerosis: An Update. *Therapeutic Advances in Vaccines*. 9(6): 259–61.
- Tarekegn, A. A., dan Yismaw, A. E. (2019). Health Professionals' Willingness to Pay and Associated Factors for Human Papilloma Virus Vaccination to Prevent Cervical Cancer at College of Medicine and Health Sciences University of Gondar, Northwest Ethiopia. *BMC Research Notes*. 12(1): 1–6. <https://doi.org/10.1186/s13104-019-4085-7>.
- World Health Organization. (2016). *Global health sector strategy on viral hepatitis 2016-2021. Towards ending viral hepatitis*. Switzerland : World Health Organization.
- World Health Organization. (2021). *Hepatitis B*, <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/hepatitis-b>, diakses pada 14 November 2021 pukul 03.04.



© 2022 by the authors. Submitted for possible open access publication under the terms and conditions of the Creative Commons Attribution-ShareAlike 4.0 International (CC BY-SA 4.0) license (<https://creativecommons.org/licenses/by-sa/4.0/>).