



**JOURNAL OF PHARMACEUTICAL SCIENCE
AND CLINICAL RESEARCH**

Original Research Articles

- Efektivitas Media untuk Peningkatan Pengetahuan dan Sikap pada Perilaku Hidup Bersih-Sehat Siswa Sekolah Dasar saat Adaptasi Kebiasaan Baru Era COVID-19** 291-300
Rasmaya Niruri, Rita Rakhmawati, Rani Nurindah Saputri, Yeni Farida
- Tren Penggunaan Antibiotik dan Profil Resistensi pada Kelompok Critical-Priority Bacteria di ICU Rumah Sakit "X" Provinsi Bali (2017-2019)** 301-316
Dwi Arymbhi Sanjaya, Rr Asih Juanita, Herleeyana Meriyani, Nyoman Budiarta Siada, Komang Triani Lestari
- Hubungan Kepatuhan Minum Obat terhadap HbA1C dan Kualitas Hidup Pasien Diabetes di RSI Purwodadi** 317-328
Adi Fahmi Anshari, Burhannudin Ichsan, Zakky Cholisoh
- Potensi Pemanfaatan Umbi Bit (*Beta vulgaris*) Sebagai Imunomodulator dalam Meningkatkan Fagositosis Makrofag dan Proliferasi Limfosit** 329-343
Aji Winanta, Perdana Priya Haresmita, Seputri Merilla
- Kualitas Hidup Pasien *Post Stroke* di Rumah Sakit Rujukan Nasional** 344-358
Nurhasnah Nurhasnah, Endang Sulistiyaningsih, Rachmat Fauzie Syaf
- Pengaruh Pemberian Ekstrak Buah Mengkudu (*Morinda citrifolia* Linn) terhadap Respon Inflamasi Tikus yang diinduksi Kolitis** 359-372
Tri Fitri Yana Utami, Muhammad Novrizal Abdi Sahid, Ediati Ediati, Ika Puspita Sari
- Antimicrobial and Phytochemistry study of *Liparis resupinata* Ridl. from Mount Gunitir, East Java, Indonesia** 373-384
Fuad Bahrul Ulum, Dwi Setyati, Moh. Ikmal Alfi Rizqoni, Mukhamad Su'udi
- Optimasi Metode Ekstraksi Albumin Dari Ikan Gabus (*Channa striata*)** 385-393
Muhammad Haqqi Hidayatullah, Munawwarah Munawwarah, Andi Suhendi
- Identifikasi Kejadian Ikutan Pasca Imunisasi (KIPI) Vaksin Covid-19 pada Kelompok Komorbiditas di Desa Blaru Kecamatan Pati Kabupaten Pati** 394-409
Heni Setyoningsih, Terentia Zahrani Wicaksono, Dian Arsanti Palupi
- Hubungan Kadar Obat Gentamisin Dalam Darah terhadap Outcome Clinic pada Pasien Anak yang Menderita Pneumonia di RSUD Ajibarang** 410-425
Masita Wulandari Suryoputri, Dewi Latifatul Ilma, Nialiana Endah Endriastuti

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

Dr. dr. Ratih Puspita Febrinasari, M.Sc., Fakultas Kedokteran, Universitas Sebelas Maret, Indonesia

Dewan Editor

- apt. Ari Satia Nugraha SF., GDipSc., MSc-res., Ph.D., School of Chemistry and Molecular Bioscience University of Wollongong, Australia
- Dr. Mohd Zuwairi Saiman, Faculty of Science, Universiti Malaya, Malaysia
- Denise Utami Putri, M.D., M.S., Ph.D., Department of Internal Medicine, Taipei Medical University, Taiwan, Province of China
- Dr. Kashif Ali, Shaheed Zulfikar Ali Bhutto Institute of Science and Technology (SZABIST), Pakistan
- Dr. apt. Nestri Handayani, S.Si., M.Si., Program Studi Farmasi, Universitas Sebelas Maret, Indonesia
- Dr. apt. Saeful Amin, M.Sc., Program Studi Farmasi, Universitas Bakti Tunas Husada, Indonesia
- Dr. Soerya Dewi Marliyana, S.Si., M.Si., Program Studi Kimia, Universitas Sebelas Maret, Indonesia
- Prof. Dr. apt. Ahmad Ainurofiq, M.Si., Program Studi Farmasi, Universitas Sebelas Maret, Indonesia
- Prof. Dr. apt. Iyan Sopyan, M.Si., Program Studi Farmasi, Universitas Padjadjaran, Indonesia
- Prof. Dr. apt. Tri Murti Andayani, Sp.FRS., Fakultas Farmasi, Universitas Gadjah Mada, Indonesia
- Dr. apt. Teuku Nanda Saifullah Sulaiman, S.Si., M.Si., Fakultas Farmasi, Universitas Gadjah Mada
- Prof. Dr. apt. Dyah Aryani Perwitasari, M.Si., Ph.D., Fakultas Farmasi, Universitas Ahmad Dahlan
- Prof. Dr. apt. Gemini Alam, M.Si., Fakultas Farmasi, Universitas Hasanuddin, Indonesia
- Dr. apt. Yosef Wijoyo, M.Si., Fakultas Farmasi, Universitas Sanata Dharma

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, 30 November 2023

Editor JPSCR

DAFTAR ISI

Efektifitas Media untuk Peningkatan Pengetahuan dan Sikap pada Perilaku Hidup Bersih-Sehat Siswa Sekolah Dasar saat Adaptasi Kebiasaan Baru Era COVID-19	291-300
Rasmaya Niruri, Rita Rakhmawati, Rani Nurindah Saputri, Yeni Farida	
Tren Penggunaan Antibiotik dan Profil Resistensi pada Kelompok <i>Critical-Priority Bacteria</i> di ICU Rumah Sakit “X” Provinsi Bali (2017-2019)	301-316
Dwi Arymbhi Sanjaya, Rr Asih Juanita, Herleeyana Meriyani, Nyoman Budiarta Siada, Komang Triani Lestari	
Hubungan Kepatuhan Minum Obat terhadap HbA1C dan Kualitas Hidup Pasien Diabetes di RSI Purwodadi	317-328
Adi Fahmi Anshari, Burhannudin Ichsan, Zakky Cholisoh	
Potensi Pemanfaatan Umbi Bit (<i>Beta vulgaris</i>) Sebagai Imunomodulator dalam Meningkatkan Fagositosis Makrofag dan Proliferasi Limfosit	329-343
Aji Winanta, Perdana Priya Haresmita, Seputri Merilla	
Kualitas Hidup Pasien <i>Post Stroke</i> di Rumah Sakit Rujukan Nasional	344-358
Nurhasnah Nurhasnah, Endang Sulistyaningsih, Rachmat Fauzie Syaf	
Pengaruh Pemberian Ekstrak Buah Mengkudu (<i>Morinda citrifolia</i> Linn) terhadap Respon Inflamasi Tikus yang diinduksi Kolitis	359-372
Tri Fitri Yana Utami, Muhammad Novrizal Abdi Sahid, Edianti Edianti, Ika Puspita Sari	
Antimicrobial and Phytochemistry study of <i>Liparis resupinata</i> Ridl. from Mount Gumitir, East Java, Indonesia	373-384
Fuad Bahrul Ulum, Dwi Setyati, Moh. Ikmal Alfi Rizqoni, Mukhamad Su'udi	
Optimasi Metode Ekstraksi Albumin Dari Ikan Gabus (<i>Channa striata</i>)	385-393
Muhammad Haqqi Hidayatullah, Munawwarah Munawwarah, Andi Suhendi	
Identifikasi Kejadian Ikutan Pasca Imunisasi (KIPI) Vaksin Covid-19 pada Kelompok Komorbiditas di Desa Blaru Kecamatan Pati Kabupaten Pati	394-409
Heni Setyoningsih, Terentia Zahrani Wicaksono, Dian Arsanti Palupi	
Hubungan Kadar Obat Gentamisin Dalam Darah Terhadap <i>Outcome Clinic</i> Pada Pasien Anak Yang Menderita Pneumonia Di RSUD Ajibarang	410-425
Masita Wulandari Suryoputri, Dewi Latifatul Ilma, Nialiana Endah Endriastuti	



Efektifitas Media untuk Peningkatan Pengetahuan dan Sikap pada Perilaku Hidup Bersih-Sehat Siswa Sekolah Dasar saat Adaptasi Kebiasaan Baru Era COVID-19

Rasmaya Niruri, Rita Rakhmawati*, Rani Nurindah Saputri dan Yeni Farida

Program Studi Farmasi, Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam, Universitas Sebelas Maret, Jl. Ir. Sutami 36A, Surakarta, Indonesia, 57126

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

Diterima 30 November 2021, Disetujui 17 Mei 2023, Dipublikasi 17 November 2023

Abstrak: Adaptasi kebiasaan baru pada era COVID19 dalam upaya persiapan tatap muka (PTM) untuk siswa sekolah dasar adalah perlu dilakukan, maka perlu dilakukan edukasi dalam peningkatan pengetahuan dan sikap terkait perilaku hidup bersih-sehat (PHBS). Media edukasi terdapat variasi yang digunakan untuk pendidikan jarak jauh pada pandemi COVID-19. Media yang tepat dalam pembelajaran berperan penting dalam capaian hasil belajar siswa. Tujuan penelitian ini adalah untuk mengidentifikasi perbedaan pengetahuan dan sikap terkait PHBS sebelum dan sesudah edukasi pada siswa SD dengan media video pembelajaran, video kartun animasi, dan elektronik poster (e-poster), serta mengidentifikasi perbedaan antar ketiga media edukasi dalam peningkatan skor pengetahuan dan sikap. Metode *pretest-posttest design* digunakan dalam mengevaluasi efektifitas media edukasi pada siswa SD di Kabupaten Pati yang bersedia turut serta dalam penelitian ini. Tiap siswa diberikan satu jenis media yang berbeda yang dipilih secara acak. Pada penelitian ini diperoleh 207 siswa. Ketiga media edukasi efektif dalam meningkatkan pengetahuan dan sikap siswa secara signifikan ($p < 0,05$), serta terdapat pula peningkatan jumlah siswa yang termasuk kategori baik dan tidak ditemukannya kembali siswa dalam kategori kurang pada aspek pengetahuan dan sikap setelah pemberian edukasi. Peningkatan pengetahuan dan sikap paling tinggi adalah pada media video pembelajaran, dan berturut turut diikuti media video animasi dan media poster elektronik, namun keefektifitasan ketiga jenis media edukasi tersebut dalam peningkatan skor pengetahuan dan sikap tidak berbeda bermakna. Ketiga media tersebut dapat digunakan sebagai alternatif media edukasi PHBS pada siswa SD.

Kata kunci: Animasi; e-poster; PHBS; SD; Video pembelajaran

Abstract. Efficacy Media on Increasing Knowledge and Attitude of Clean-Healthy Behavior on New Adaptation Lifestyles in The New Normal COVID-19 Era. Preparing an adaptation lifestyle in the new normal COVID-19 era for sending primary students back to school is crucial. Therefore, education to increase knowledge and attitudes related to clean-healthy behavior and lifestyle is important. The educational media for remote learning during the COVID-19 pandemic has varied. The choice of media affects students performance. This study aimed to identify the differences in knowledge and attitudes related to clean-healthy behavior and lifestyle among primary students in the Pati region before and after education using regular education videos, cartoon animation videos, and electronic posters (e-posters), and to identify the differences among the media in increasing the knowledge of attitudes. A pretest-posttest research design was applied in this study to evaluate the efficacy of media education for primary students in the Pati region. Two hundred and seven students were included in the study. All three media significantly ($p < 0,05$) improved their knowledge and attitudes. No low level of knowledge or attitude was observed after education. The largest difference scores obtained from the pretest-posttest analysis were identified in regular video

education, followed by cartoon animation videos and e-posters. There were no statistically significant differences between the three media. Therefore, these three media can be used as alternative education media for clean-healthy behavior and lifestyle in primary students.

Keywords: Animation; e-poster; Health; student; Education video

1. Pendahuluan

Corona Virus Disease-19 (COVID-19), yang disebabkan oleh *Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus-2*, dinyatakan sebagai pandemi oleh *World Health Organization* (WHO) dengan gejala seperti demam, batuk, dan sesak nafas jika parah (Sasanti *et al.*, 2022; Siada *et al.*, 2022). Kasus terkonfirmasi infeksi virus ini menyebabkan kematian pada 160 negara (Beigel *et al.*, 2020; Spinelli & Pellino, 2020). Upaya yang dapat dilakukan untuk mengurangi penyebaran COVID-19 yaitu Menteri Pendidikan dan Kebudayaan Republik Indonesia pada tanggal 24 Maret 2020 mengeluarkan surat edaran terkait proses pembelajaran jarak jauh/dalam jaringan internet (daring) melalui rumah masing-masing (Dewi, 2020; Kementerian Pendidikan dan Kebudayaan, 2020).

Siswa telah melaksanakan belajar di rumah pada masa pandemi COVID-19 lebih dari setahun sehingga terdapat rekomendasi untuk belajar kembali dengan tatap muka di sekolah. Persiapan Tatap Muka (PTM) untuk sekolah terus dimatangkan oleh pemerintah dengan dikoordinasi oleh Gugus Tugas COVID-19 setempat. PTM perlu disiapkan dengan memulai simulasi disertai penerapan protokol kesehatan yang ketat terkait adaptasi kebiasaan baru pada era new normal COVID-19 (Pemerintah Provinsi Jawa Tengah, 2021; RRI, 2021).

Tahap uji coba dilakukan di sejumlah sekolah sebelum dilaksanakan PTM secara penuh. Penundaan sementara pelaksanaan PTM dapat dilakukan jika ditemukannya kasus positif COVID-19 pada sekolah uji coba, hal ini dilakukan supaya tidak terjadi penyebaran virus yang luas (Pemerintah Kabupaten Pati, 2021). Kepatuhan diperlukan dalam pelaksanaan protokol kesehatan yang ketat untuk memutus rantai penyebaran COVID-19 ini yaitu dengan menerapkan perilaku hidup bersih-sehat (PHBS) pada anak sekolah (Kementerian Pemberdayaan Perempuan dan Perlindungan Anak Republik Indonesia, 2020; Pemerintah Provinsi Jawa Tengah, 2021; Supriyatno *et al.*, 2021). Masa *new normal* adalah kondisi dimana orang dapat melakukan kegiatan hidup sehari-sehari berdampingan dengan COVID-19. Pemahaman anak tentang COVID-19 belum optimal padahal anak termasuk dalam kelompok rentan terinfeksi COVID-19, oleh karena itu edukasi protokol kesehatan dalam adaptasi kebiasaan baru pada masa pandemi ini adalah merupakan hal yang penting untuk dilakukan (Kementerian Pemberdayaan Perempuan dan Perlindungan Anak Republik Indonesia, 2020).

Media yang dapat digunakan terdapat variasi untuk meningkatkan tingkat pengetahuan PHBS. Sarana penyampaian materi umumnya disampaikan secara oral di kelas saat

pembelajaran. Pilihan media yang dapat digunakan dalam pembelajaran jarak jauh saat pandemi adalah video pembelajaran dan video kartun animasi. Video dapat menampilkan visualisasi yang menarik bagi anak-anak (Achmad *et al.*, 2021; Parlindungan *et al.*, 2020). Pembelajaran jarak jauh ini, telah terdapat pula pengembangan media edukasi dengan elektronik poster (e-poster) (Djonnaidi *et al.*, 2021). E-poster dapat pula memberikan visualisasi informasi dengan adanya gambar dan warna yang menarik (Harsono *et al.*, 2019; Nursalam, 2017). Media yang tepat dalam pembelajaran berperan penting dalam capaian hasil belajar siswa (Abidin, 2017).

Penelitian ini bertujuan untuk mengidentifikasi efektifitas media e-poster, video animasi, dan video pembelajaran dengan menganalisa perbedaan pengetahuan dan sikap terkait PHBS sebelum dan sesudah edukasi pada siswa sekolah dasar, serta mengidentifikasi perbedaan antar media edukasi dalam peningkatan skor pengetahuan dan sikap yang sebelumnya belum pernah dilakukan.

2. Bahan dan Metode

Metode *pretest-posttest design* yang digunakan dalam penelitian ini telah mendapatkan persetujuan dari komisi etik dengan nomor 3558/B.1/KEPK-FKUMS/V/2021. Populasi penelitian ini adalah siswa sekolah dasar kelas 4-5 (usia 9-11 tahun) di Kabupaten Pati. Anak mulai usia 9 tahun, memiliki kemampuan kognitif yang baik (ranah penerapan), dapat berpikir lebih dalam, mempunyai kemampuan berimajinasi pada suatu obyek yang dijelaskan, mempunyai pemahaman terhadap sebab-akibat, memiliki kemampuan analisis, dan mulai dapat memecahkan permasalahan kompleks dengan bimbingan (Bujuri, 2018). Subyek penelitian ini adalah siswa sekolah dasar kelas IV dan V yang diijinkan oleh sekolah dan menyatakan kesediaaanya untuk turut serta dalam penelitian melalui walinya. Terdapat tiga SD negeri di kabupaten Pati yang bersedia untuk turut serta dalam studi ini. SD yang dipilih merupakan sekolah unggulan yang berada di Kabupaten Pati yang didukung dengan data dari Kemdikbud masuk dalam rekomendasi paling tinggi serta memiliki sarana prasarana yang memadai untuk dilakukan proses pembelajaran secara daring dan turut serta dalam studi ini. Anak kelas 6 SD tidak disertakan dalam penelitian karena tidak diijinkan oleh pihak sekolah terkait dalam tahap persiapan kelulusan. Jumlah minimal sampel berdasarkan rumus Slovin adalah 70 orang dengan toleransi kesalahan 10% (Putra & Supadmi, 2019).

Materi edukasi PHBS menuju adaptasi kebiasaan baru pada proses pendidikan sekolah di masa pandemi COVID-19 adalah dibuat oleh Peneliti yang mengacu pada rekomendasi dari Kementerian Pendidikan, Kebudayaan, Riset, dan Teknologi (Supriyatno *et al.*, 2021). Materi tersebut dibuat dalam bentuk media e-poster, video kartun animasi, dan video pembelajaran. Media dibagikan melalui kelas pembelajaran online dan *group WhatsApp* (WA) wali murid,

dimana media tersebut adalah yang lazim digunakan oleh siswa dalam proses belajar. Peneliti melakukan pengacakan untuk media edukasi dengan bantuan aplikasi *Spin The Wheel* yang memiliki prinsip kerja mirip seperti undian, sehingga masing-masing SD mendapatkan satu media edukasi. Pengumpulan data pada penelitian ini dilakukan dengan menggunakan angket tertutup yaitu berupa pertanyaan untuk seluruh sampel melalui *online form* yang dibagikan melalui media *group* WA wali murid. Evaluasi terkait materi edukasi yang diberikan, Peneliti memberikan pertanyaan yang sama untuk *pretest* dan *posttest* tentang pengetahuan dan sikap PHBS dalam adaptasi baru untuk persiapan kembali ke sekolah di masa *new normal*. Jarak waktu ideal untuk *pretest-posttest* dalam upaya meminimalkan faktor retensi adalah dalam rentang 15-30 hari (Puspikawati & Megatsari, 2018). Selang waktu pada penelitian ini yaitu 15 hari. Periode waktu antara *pretest-posttest*, siswa dapat mengakses media edukasi.

Variabel pengetahuan dinilai dengan menggunakan skala *Guttman*, yaitu apabila jawaban benar diberi skor 1, apabila jawaban salah diberi skor 0. Jawaban dari pertanyaan terkait sikap adalah menggunakan skala *Likert*, yang terdiri dari 5 skala yaitu sangat tidak setuju (diberi skor 1), tidak setuju (skor 2), ragu-ragu (skor 3), setuju (skor 4), dan sangat setuju (skor 5). Respon siswa (skor pengetahuan dan skor sikap) dinilai berdasarkan persentase dari jumlah skor maksimal jawaban benar pada aspek pengetahuan dan maksimal skor pada aspek sikap (Notoatmodjo, 2007; Nursalam, 2008). Skor pengetahuan diklasifikasikan menjadi tiga yaitu tingkat pengetahuan baik (skor > 75% - 100%), cukup (skor 60% - 75%), dan kurang (skor < 60%) (Notoatmodjo, 2007). Skor sikap juga dikategorikan menjadi tiga yaitu sikap baik (skor 76 – 100%), cukup (skor 56 – 75%), dan kurang (skor < 56%) (Nursalam, 2008).

Data hasil penelitian ini diuji normalitasnya dengan uji *Kolmogorov-Smirnov* dan homogenitasnya dengan uji *Levene*. Data karakteristik dianalisa dengan uji *Kruskal-Wallis*. Hasil *pretest-posttest* dianalisis menggunakan uji beda berpasangan yaitu uji *Dependent T-Test* atau uji *Wilcoxon*, jika tidak memenuhi syarat uji *Dependent T-Test*. Pengujian untuk membedakan ketiga media menggunakan *analysis of varians* (*Anova*) satu arah (jika data terdistribusi normal dan homogen) atau sebagai alternatifnya menggunakan uji *Kruskal-Wallis* (Dahlan, 2014).

3. Hasil dan Pembahasan

3.1. Karakteristik peserta edukasi

Penelitian ini diikuti oleh 3 SD negeri di Kabupaten Pati, dengan kode SD A, SD B, dan SD C. Pelaksanaan edukasi yang disertai *pretest-posttest* secara lengkap adalah diikuti 207 siswa dari total 233 siswa kelas IV dan V ketiga SD tersebut (Tabel 1). Jenis media yang diterima siswa dalam satu sekolah adalah sama atas koordinasi dengan pihak sekolah. Jenis

media yang diterima sekolah adalah ditentukan secara acak. SD A mendapatkan media poster, SD B mendapatkan media video kartun animasi, dan SD C mendapatkan media video pembelajaran. Hasil penelitian berdasarkan uji *Kruskal-Wallis*, tidak terdapat perbedaan yang bermakna pada karakteristik siswa antar media edukasi yang digunakan.

Tabel 1. Karakteristik peserta edukasi pada 3 SD Negeri di Kabupaten Pati Tahun 2021. Keterangan: Hasil analisis uji *Kruskal-Wallis*, n total = 207.

Karakteristik	Media Edukasi						P Value (*)
	Poster (n = 72)		Video Animasi (n = 70)		Video Pembelajaran (n = 65)		
	n	%	n	%	n	%	
Jenis kelamin							
Laki-laki	29	40,278	33	47,143	36	55,385	0,211
Perempuan	43	59,722	37	52,857	29	44,615	
Usia							
9	2	2,778	2	2,857	4	6,154	0,743
10	31	43,056	29	41,429	27	41,538	
11	35	48,611	34	48,571	32	49,231	
12	4	5,556	5	7,143	2	3,077	
Kelas							
4	36	50,000	35	50,000	35	53,846	0,877
5	36	50,000	35	50,000	30	46,154	

3.2. Tingkat pengetahuan dan sikap sebelum dan sesudah edukasi

Edukasi dengan media video pembelajaran, video animasi, dan e-poster menunjukkan peningkatan yang signifikan ($p < 0,05$) dalam pengetahuan dan sikap terkait PHBS dalam adaptasi baru pada era COVID-19. Setelah dilakukannya edukasi dengan ketiga media tersebut, tidak ditemukan kembali siswa dengan kategori kurang pada aspek pengetahuan dan sikap (Tabel 2 dan Tabel 3). Jumlah responden di tiap SD berbeda dikarenakan jumlah siswa pada masing-masing kelas yang berbeda.

Tabel 2. Tingkat pengetahuan siswa sebelum dan sesudah diberikan edukasi pada 3 SD Negeri di Kabupaten Pati tahun 2021. Keterangan: Hasil analisis uji *Wilcoxon*, n total = 207.

Media Edukasi PHBS	Tingkat Pengetahuan								Nilai p (*)
	Baik		Cukup		Kurang		Jumlah		
	n	%	n	%	n	%	n	%	
Poster									
Pretest	9	12,500	29	40,278	34	47,222	72	100	0,000
Posttest	57	79,167	15	20,833	0	0,000	72	100	
Video Animasi									
Pretest	12	17,143	25	35,714	33	47,143	70	100	0,000
Posttest	57	81,429	13	18,571	0	0,000	70	100	
Video Pembelajaran									
Pretest	8	12,308	24	36,923	33	50,769	65	100	0,000
Posttest	51	78.462	14	21.538	0	0.000	65	100	

Hasil ini selaras dengan dengan studi sebelumnya bahwa video pembelajaran dapat meningkat hasil belajar siswa SD. Video pembelajaran dapat merupakan pendekatan yang baik dalam proses belajar mengajar (Sumanto & Sadewo, 2021). Pembelajaran dengan

menggunakan media video adalah efektif pada siswa SD, dimana siswa lebih merasa mudah dan terbantu dalam memahami materi dalam pembelajaran jarak jauh. Materi yang disampaikan melalui video adalah bersifat terstruktur dan dapat diulang sesuai dengan kebutuhan pemahaman siswa (Parlindungan et al., 2020). Video pembelajaran dapat menjadi lebih menarik dengan adanya animasi, dimana terdapat gambar atau obyek bergerak yang dapat berubah ukuran, bentuk, dan warnanya, maka hal ini dapat merangsang minat dalam memperhatikan obyek dan meningkatkan pemahaman siswa terkait materi yang diberikan (Sunami & Aslam, 2021).

Tabel 3. Tingkat sikap siswa sebelum dan sesudah diberikan edukasi pada 3 SD Negeri di Kabupaten Pati tahun 2021. Keterangan: Hasil analisis uji *Dependent T-Test*, n total = 207.

Media Edukasi PHBS	Tingkat Pengetahuan								Nilai p (*)
	Baik		Cukup		Kurang		Jumlah		
	n	%	n	%	n	%	n	%	
Poster									
<i>Pretest</i>	11	15,278	34	47,222	27	37,500	72	100	0,000
<i>Posttest</i>	66	91,667	6	8,333	0	0,000	72	100	
Video Animasi									
<i>Pretest</i>	17	24,286	36	51,429	17	24,286	70	100	0,000
<i>Posttest</i>	69	98,571	1	1,429	0	0,000	70	100	
Video Pembelajaran									
<i>Pretest</i>	12	18,462	31	47,692	22	33,846	65	100	0,000
<i>Posttest</i>	60	92,308	5	7,792	0	0,000	65	100	

E-poster dapat memvisualisasikan informasi dengan disertai adanya gambar, warna, dan kata-kata yang menarik, seperti halnya karakteristik dari poster konvensional. Kelebihan dari e-poster ini adalah tidak mudah rusak dan lebih memudahkan pembaca untuk mengaksesnya karena ditautkan pada jaringan internet ataupun media elektronik, hal ini dapat mejadi daya tarik pembaca dan meningkatkan pemahaman siswa (Harsono *et al.*, 2019; Nursalam, 2017). E-poster merupakan alternatif media yang layak untuk pemberian edukasi (Shin, 2012; Siswanto *et al.*, 2021).

3.3. Perubahan skor pengetahuan dan sikap antar penggunaan media edukasi

Penelitian ini peserta edukasi dengan ketiga media menunjukkan *baseline skor pretest* yang tidak berbeda bermakna ($p > 0,05$). Peningkatan pengetahuan dan sikap adalah dievaluasi berdasarkan pada perbedaan skor posttest-pretest. Selisih skor pengetahuan dan sikap paling tinggi adalah pada media video pembelajaran dan berturut-turut diikuti video kartun animasi dan e-poster. Hasil tidak ada perbedaan bermakna ($p > 0,05$) antar jenis media edukasi tersebut dalam peningkatan skor pengetahuan dan sikap (Tabel 4).

Video pembelajaran menduduki skor tertinggi dalam upaya peningkatan pengetahuan dan siswa SD kelas IV dan V terkait PHBS. Video pembelajaran dibuat seperti kelaziman siswa mendapatkan materi dikelas. Perbedaannya adalah disampaikannya dalam jaringan internet

(daring) dengan bentuk video. Media video pembelajaran ini adalah mudah untuk dipergunakan dan dapat menjelaskan materi dengan lebih nyata (Batubara & Ariani, 2016). Video pembelajaran pada penelitian ini berupa video presentasi dengan tulisan dan gambar terkait PHBS. Materi dalam bentuk video ini dapat diulang-ulang oleh siswa untuk dapat menambah pemahaman siswa.

Video kartun animasi juga mempunyai rata-rata selisih skor pretest-posttest yang sedikit lebih tinggi dibandingkan poster (Tabel 4). Video kartun animasi memiliki karakter yang sama dengan video pembelajaran, namun gambar dan obyeknya dapat bergerak pada media ini. Kartun animasi merupakan media yang lebih efektif dibandingkan poster di siswa SD kelas 5 SD 24 Banda Aceh. Media kartun animasi dapat lebih menstimulasi keinginan tahu dan meningkatkan antusiasme anak terhadap materi yang dipelajari, sehingga hasil pembelajaran dapat lebih optimal (Andriany *et al.*, 2016). Hasil sejalan dengan pola data pada penelitian ini, meskipun signifikansi hasilnya adalah berbeda.

Tabel 4. Perubahan skor pengetahuan dan sikap antar penggunaan media edukasi pada 3 SD Negeri di Kabupaten Pati Tahun 2021. Keterangan: (*) = Hasil analisis uji *Kruskal-Wallis*, (**) = uji *One Way Anova*, n total = 207.

	Nilai Rata-Rata dengan Media Edukasi			
	Poster	Video Animasi	Video Pembelajaran	Nilai p
<i>Pretest</i>				
Pengetahuan	57,290	57,320	55,000	0,926 (*)
Sikap	61,790	63,960	60,750	0,310(*)
<i>Posttest</i>				
Pengetahuan	89,930	90,540	89,420	0,974(*)
Sikap	88,290	90,490	87,300	0,146(*)
<i>Selisih Posttest - Pretest</i>				
Pengetahuan	32,640	33,220	34,420	0,179 (*)
Sikap	26,500	26,530	26,550	1,00 (**)

Edukasi yang diberikan pada penelitian ini melalui e-poster dan media kartun animasi adalah tidak ada perbedaan secara signifikan ($p > 0,05$). Hasil terdapat perbedaan jenis poster yang digunakan pada penelitian ini dibandingkan jenis poster dari penelitian Andriany *et al.* (2016). Perbedaan karakteristik pada konvensional poster dan e-poster (Harsono *et al.*, 2019; Nursalam, 2017). E-poster yang digunakan telah mendapat respon yang sangat baik dan kepuasan dari pembaca (Shin, 2012; Siswanto *et al.*, 2021). Nilai rata-rata respon pembaca menunjukkan bahwa e-poster memberikan hasil yang lebih baik dibandingkan dengan konvensional poster dalam hal *legibility*, *readability*, *accessibility*, dan *scientific value*. Aspek *legibility* dan *accessibility* adalah menunjukkan perbedaan yang bermakna signifikan secara statistik (Shin, 2012). Kelebihan e-poster adalah lebih *cost-effective* dibandingkan dengan konvensional poster cetak dalam pemberian edukasi (Newsom *et al.*, 2021). E-poster dapat

dijadikan alternatif media jika media video animasi ataupun video pembelajaran tidak dapat diberikan. Kendala yang dapat ditemui dalam pengembangan video, terutama pada video kartun animasi, adalah terutama pada proses pembuatan yang membutuhkan software yang lebih rumit (Mashuri, 2020). Pengembangan dan penggunaan media dapat menimbang kelebihan dan kelemahan dari masing masing media tersebut. Ketiga media edukasi, yaitu e-poster, video kartun animasi, dan video pembelajaran adalah efektif dalam meningkatkan pengetahuan dan sikap siswa kelas IV dan V SD dalam pembelajaran terkait dengan PHBS untuk adaptasi kebiasaan baru dalam era pandemi COVID-19.

4. Kesimpulan

Ketiga media edukasi efektif meningkatkan pengetahuan siswa secara signifikan ($p < 0,05$), serta terdapat pula peningkatan jumlah siswa yang termasuk kategori baik dan tidak ditemukannya kembali siswa dalam kategori kurang pada aspek pengetahuan dan sikap setelah pemberian edukasi. Peningkatan pengetahuan dan sikap paling tinggi adalah pada media video pembelajaran, dan berturut turut diikuti media video animasi dan media poster elektronik. Namun keefektifitasan ketiga jenis media edukasi tersebut dalam peningkatan skor pengetahuan dan sikap tidak berbeda bermakna.

Ucapan Terimakasih

Penulis mengucapkan terima kasih kepada seluruh Sekolah Dasar di Kabupaten Pati yang berperan dalam pelaksanaan penelitian ini dan terimakasih kepada Pelaksanaan Pengabdian kepada Masyarakat Mandiri Tahun 2020 Universitas Sebelas Maret Nomor. 125/UN27.21/HK/2020.

Deklarasi Konflik Kepentingan

Tidak ada konflik kepentingan dalam proses review. Artikel diproses sesuai dengan aturan yang berlaku pada jurnal.

Daftar Pustaka

- Abidin, Z. (2017). Penerapan Pemilihan Media Pembelajaran. *Edcomtech: Jurnal Kajian Teknologi Pendidikan*, 1(1), 9-20.
- Achmad, Z. A., Fanani, M. I. D., Wali, G. Z., dan Nadhifah, R. (2021). Video Animasi sebagai Media Pembelajaran Efektif bagi Siswa Sekolah Dasar di Masa Pandemi COVID-19. *JCommsci-Journal of Media and Communication Science*, 4(2), 54–67.
- Andriany, P., Novita, C. F., dan Aqmaliya, S. (2016). Perbandingan Efektifitas Media Penyuluhan Poster dan Kartun Animasi terhadap Pengetahuan kesehatan Gigi dan Mulut (Studi pada Siswa/i Kelas V SDN 24 Kota Banda Aceh). *Journal of Syiah Kuala Dentistry Society*, 1(1), 65–72.
- Batubara, H. H., dan Ariani, D. N. (2016). Pemanfaatan Video sebagai Media Pembelajaran Matematika SD/MI. *Muallimuna*, 2(1), 47–66.
- Beigel, J. H., Tomashek, K. M., Dodd, L. E., Mehta, A. K., Zingman, B. S., Kalil, A. C., Hohmann, E., Chu, H. Y., Luetkemeyer, A., Kline, S., Lopez de Castilla, D., Finberg, R. W., Dierberg, K., Tapson, V., Hsieh, L., Patterson, T. F., Paredes, R., Sweeney, D. A.,

- Short, W. R., Touloumi, G., Lye, D. C., Ohmagari, N., Oh, M., Ruiz-Palacios, G. M., Benfield, T., Fatkenheuer, G., Kortepeter, M. G., Atmar, R. L., Creech, C. B., Lundgren, J., Babiker, A. G., Pett, S., Neaton, J. D., Burgess, T. H., Bonnett, T., Green, M., Makowski, M., Osinusi, A., Nayak, S., dan Lane, H. C. (2020). Remdesivir for the Treatment of Covid-19 - Final Report. *The New England Journal of Medicine*, 383(19), 1813–1826. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2007764>
- Bujuri, D. A. (2018). Analisis Perkembangan Kognitif Anak Usia Dasar dan Implikasinya dalam Kegiatan Belajar Mengajar. *LITERASI (Jurnal Ilmu Pendidikan)*, 9(1), 37. [https://doi.org/10.21927/literasi.2018.9\(1\).37-50](https://doi.org/10.21927/literasi.2018.9(1).37-50)
- Dahlan, M. S. (2014). *Statistik untuk Kedokteran dan Kesehatan Seri 1 Edisi 6*. Jakarta: Epidemiologi Indonesia.
- Dewi, W. A. F. (2020). Dampak Covid-19 terhadap Implementasi Pembelajaran Daring di Sekolah Dasar. *Edukatif: Jurnal Ilmu Pendidikan*, 2(1), 55–61.
- Djonnaidi, S., Wahyuni, N., dan Nova, F. (2021). Pengaruh Penerapan Media Poster Digital dalam Pembelajaran Daring di Masa Pandemi terhadap Kemampuan Berbicara Siswa di Politeknik Negeri Padang. *JINOTEP (Jurnal Inovasi Dan Teknologi Pembelajaran): Kajian Dan Riset Dalam Teknologi Pembelajaran*, 8(1), 38–46.
- Harsono, Rosanti, S. Y., dan Seman, N. A. A. (2019). The effectiveness of posters as a learning media to improve student learning quality. *The Journal of Social Sciences Research*, 97–103.
- Kementerian Pemberdayaan Perempuan dan Perlindungan Anak Republik Indonesia. (2020). *Ajari Anak Perilaku Hidup Bersih Dan Sehat Di Masa New Normal*. Available from: <https://www.kemenpppa.go.id/index.php/page/read/29/2764/ajari-anak-perilaku-hidup-bersih-dan-sehat-di-masa-new-normal> [Diakses tanggal 17 Mei 2021].
- Kementerian Pendidikan dan Kebudayaan. (2020). *Surat Edaran Mendikbud: Pelaksanaan Kebijakan Pendidikan dalam Masa Darurat Penyebaran Coronavirus Disease (Covid-19)*. Available from: <https://www.kemdikbud.go.id/main/blog/2020/03/se-mendikbud-pelaksanaan-kebijakan-pendidikan-dalam-masa-darurat-penyebaran-covid19> [Diakses tanggal 17 Mei 2021].
- Mashuri, D. K. (2020). Pengembangan Media Pembelajaran Video Animasi Materi Volume Bangun Ruang untuk SD Kelas V. *Jurnal Penelitian Pendidikan Guru Sekolah Dasar*, 8(5), 893–903.
- Newsom, L. C., Miller, S. W., dan Chesson, M. (2021). Use of Digital vs Printed Posters for Teaching and Learning in Pharmacy Education. *American Journal of Pharmaceutical Education*, 85(6). <https://doi.org/10.5688/ajpe8307>
- Notoatmodjo, S. (2007). *Kesehatan Masyarakat Ilmu dan Seni*. Jakarta: Rineka Cipta.
- Nursalam. (2008). *Konsep dan Penerapan Metodologi Penelitian*. Jakarta: Salemba Medika.
- Nursalam, M. (2017). Pengembangan Media Pembelajaran E-Poster Berbasis Website Untuk Meningkatkan Hasil Belajar IPA Materi Sumber Energi Dan Kegunaannya Siswa Kelas III SD Islam Al Madina Semarang. *Skripsi*, Jurusan Pendidikan Guru Sekolah Dasar Fakultas Ilmu Pendidikan Universitas Negeri Semarang. <http://lib.unnes.ac.id/30090/1/1401413002.pdf>
- Parlindungan, D. P., Mahardika, G. P., dan Yulinar, D. (2020). Efektivitas Media Pembelajaran Berbasis Video Pembelajaran dalam Pembelajaran Jarak Jauh (PJJ) di SD Islam An-Nuriyah. In *Prosiding Seminar Nasional Penelitian LPPM UMJ*, 2020. <https://jurnal.umj.ac.id/index.php/semnaslit/article/view/8793>
- Pemerintah Kabupaten Pati. (2021). *Bupati : PTM Sekolah Terdampak Covid-19 dihentikan Sementara*. Available from: <https://www.patikab.go.id/v2/id/2021/04/22/bupati--ptm-sekolah-terdampak-covid19-dihentikan-s/> [Diakses tanggal 15 Mei 2021].
- Pemerintah Provinsi Jawa Tengah. (2021). *Pemprov Jateng Izinkan Pembelajaran Tatap Muka Terbatas, Ini Syarat yang Wajib Dipatuhi*. Available from:

- <https://jatengprov.go.id/beritaopd/pemprov-jateng-izinkan-pembelajaran-tatap-muka-terbatas-ini-syarat-yang-wajib-dipatuhi/> [Diakses tanggal 15 Mei 2021].
- Puspikawati, S. I., dan Megatsari, H. (2018). Pengaruh Pendidikan Sebaya terhadap Pengetahuan Kesehatan Reproduksi Remaja di Karang Taruna Kabupaten Banyuwangi. *Journal of Public Health Research and Community Health Development*, 1(2), 80-88. <http://dx.doi.org/10.20473/jphrecode.v1i2.16236>
- Putra, I. B. P. P., dan Supadmi, N. L. (2019). Pengaruh Pelatihan Pasar Modal, Persepsi Mahasiswa, Modal Minimal dan Hubungan Pertemanan pada Minat Berinvestasi. *E-Jurnal Akuntansi Universitas Udayana*, 27, 1144-1170. <https://doi.org/10.24843/EJA.2019.v27.i02.p12>
- RRI. (2021). Disdikbud Pati Uji Coba PTM Terbatas. Available from: https://rri.co.id/semarang/pendidikan/seputar-pendidikan/1179589/disdikbud-pati-uji-coba-ptm-terbatas?utm_source=terbaru_widget&utm_medium=internal_link&utm_campaign=General Campaign [Diakses tanggal 15 Mei 2021].
- Shin, S. J. (2012). Evaluation of Electronic Versus Traditional Format Poster Presentations. *Medical Education*, 46(5), 519-520. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2923.2012.04253.x>
- Siada, N. B., Juanita, R. A., Sanjaya, D. A., Meriyani, H., dan Rahayu, T.A. (2022). Penggunaan Antivirus Remdesivir untuk Pasien COVID-19 dengan Kehamilan: Studi Literatur. *J Pharm Sci*, 2, 180.
- Siswanto, A., Purnomo, B., dan Indrayani, N. (2021). Pengembangan Media Pembelajaran E-Poster Berbasis Software Adobe Photoshop Materi Pertempuran 10 November 1945 Siswa Kelas XI IPS 3 SMA Negeri 1 Kota Jambi. *Skripsi*, <https://repository.unja.ac.id/25779/>
- Spinelli, A., dan Pellino, G. (2020). COVID-19 Pandemic: Perspectives on an Unfolding Crisis. *Journal of British Surgery*, 107(7), 785-787. <https://doi.org/10.1002/bjs.11627>
- Sumanto, Y., dan Sadewo, Y. D. (2021). Pelatihan Pembuatan Video Pembelajaran sebagai Media Pembelajaran Daring di SD Negeri Sojopuro dalam Masa COVID-19. *Journal of Educational Learning and Innovation (ELIA)*, 1(1), 01-14. <https://doi.org/10.46229/elia.v1i1.237>
- Sunami, M. A., dan Aslam, A. (2021). Pengaruh Penggunaan Media Pembelajaran Video Animasi Berbasis Zoom Meeting terhadap Minat dan Hasil Belajar IPA Siswa Sekolah Dasar. *Jurnal Basicedu*, 5(4), 1940-1945.
- Supriyatno., Taflati, H., Syaifuddin, M. A., Sandi, F. A., Pratiwi, R., Laela, S., Tuasikal, S., Munajat, R., Diah, A., Afifa, S., Tjandra, L., dan Pramono, I. (2021). *Perilaku Hidup Bersih dan Sehat di Sekolah untuk Penyelenggaraan Pembelajaran Pada Masa Pandemi COVID-19. Direktorat Sekolah Dasar. Direktorat Jenderal Pendidikan Anak Usia Dini, Pendidikan Dasar, dan Pendidikan Menengah. Kementerian Pendidikan, Kebudayaan, Riset, dan Teknologi.* Available from: <http://ditpsd.kemdikbud.go.id/upload/filemanager/download/uks/20211707> Buku Saku - PHBS-Spread Pages.pdf [Diakses tanggal 21 Oktober 2021].
- Sasanti, A.D., Maharani, L., Sholihat, N.K., Adi, T., Purwonugroho, I.M., dan Ilma, D.L. (2022). Analisis Kualitatif Mengenai Peran dan Perilaku Apoteker di Apotek Terkait Penggunaan Telefarmasi Selama Pandemi COVID-19. *J Pharm Sci*, 2, p.150.



Tren Penggunaan Antibiotik dan Profil Resistensi pada Kelompok *Critical-Priority Bacteria* di ICU Rumah Sakit “X” Provinsi Bali (2017-2019)

Dwi Arymbhi Sanjaya¹, Rr. Asih Juanita^{1*}, Herleeyana Meriyani¹, Nyoman Budiarttha Siada¹ dan Komang Triani Lestari²

¹Departemen Farmakologi dan Farmasi Klinik, Fakultas Farmasi, Universitas Mahasaraswati Denpasar, Jl. Kamboja No.11A, Denpasar, Indonesia, 80233

²Program Studi Sarjana Farmasi, Fakultas Farmasi, Universitas Mahasaraswati Denpasar, Jl. Kamboja No 11A, Denpasar, Indonesia, 80233

*email korespondensi: rrasihjuanita@unmas.ac.id

Diterima 23 Februari 2023, Disetujui 11 Agustus 2023, Dipublikasi 17 Agustus 2023

Abstrak: *Acinetobacter baumannii*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Klebsiella pneumoniae*, dan *Escherichia coli* merupakan kelompok *critical-priority bacteria* yang telah mengalami *multi drug resistant* (MDR) dan sering ditemukan di *Intensive Care Unit* (ICU). Isolat bakteri-bakteri berjumlah lebih dari 75% mengalami MDR di ICU sebuah rumah sakit umum daerah di Bali, Indonesia. Penggunaan antibiotik yang tinggi berkaitan dengan tingkat resistensi bakteri terhadap antibiotik. Pola resistensi bakteri terhadap antibiotik dapat berbeda di setiap wilayah yang disebabkan oleh adanya perbedaan lingkungan dan perbedaan tingkat penggunaan antibiotik di wilayah tersebut. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui tren penggunaan antibiotik sistemik, pola resistensi dan hubungan antara tingkat penggunaan dengan persentase resistensi bakteri terhadap antibiotik pada kelompok *critical-priority bacteria* di ICU rumah sakit “X” provinsi Bali. Penelitian ini merupakan penelitian ekologi yang menggunakan data sekunder selama tahun 2017-2019. Analisis tren penggunaan antibiotik dianalisis menggunakan *time series analysis*. Hubungan antara tingkat penggunaan antibiotik dan persentase resistensi bakteri prioritas kritis dianalisis dengan regresi linier. Hasil penelitian menunjukkan bahwa antibiotik gentamisin, amikasin, dan siprofloksasin mengalami peningkatan tren penggunaan sedangkan ampicilin, ampicilin-sulbaktam, seftazidim, dan meropenem mengalami penurunan tren penggunaan. *Time series analysis* menunjukkan penggunaan antibiotik yang fluktuatif. Selain itu, didapatkan bahwa *A. baumannii* masuk dalam dua kategori fenotipik CDC yaitu, *carbNS_Acine* dan *MDR_Acine* sedangkan *K. pneumoniae* masuk dalam kategori ESC *Klebsiella*. Tingkat penggunaan antibiotik sistemik di ICU dengan persentase resistensi *E. coli*, *K. pneumoniae*, dan *P. aeruginosa* di ICU ($p < 0,05$) terdapat hubungan signifikan, tetapi tidak terdapat hubungan yang signifikan antara penggunaan antibiotik sistemik pada pasien di ICU dengan persentase resistensi bakteri *A. baumannii* ($p > 0,05$).

Kata kunci: *Acinetobacter baumannii*; *Escherichia coli*; DDD (*Defined Daily Doses*); *Klebsiella pneumoniae*; *Pseudomonas aeruginosa*

Abstract: The Trend of Antibiotic Consumption and Profile Resistance of Critical-Priority Bacteria at ICU Regional Public Hospital (2017-2019). *Acinetobacter baumannii*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Klebsiella pneumoniae*, and *Escherichia coli* are the critical-priority group of MDR bacteria and are often found in the *Intensive Care Unit* (ICU). More than 75% of the total bacterial isolates were MDR at the ICU in a regional general hospital in Bali, Indonesia. High levels of antibiotic consumption are correlated with antibiotic resistance. However, antibiotic resistance differs by region due to differences in environment and antibiotic consumption. This study aimed to analyze the trend of systemic antibiotic consumption, antibiotic resistance pattern, and the correlation between antibiotic consumption and antibiotic resistance in the critical-priority bacteria at the ICU of hospital “X” in the province of Bali. This

research was an ecological study that used secondary data from 2017-2019. The trend of antibiotic consumption and the correlation between antibiotic consumption and antibiotic resistance in the *critical-priority bacteria* was analyzed using a time series analysis and linear regression. The study showed that the consumption of gentamicin, amikacin, and ciprofloxacin have been increasing trend, while ampicillin, ampicillin-sulbactam, ceftazidime, and meropenem have been decreasing trend of use. Time series analysis demonstrated that antibiotic consumption fluctuated. In addition, the study found that *A. baumannii* was included in two CDC phenotypic categories *carbNS_Acine* and *MDR_Acine*, while *K. pneumoniae* was included in the *ESCklebsiella* category. There was a significant relationship between systemic antibiotic consumption and antibiotic resistance in *E. coli*, *K. pneumoniae*, and *P. aeruginosa* in ICU ($p < 0,05$) but not statically significant in *A. baumannii* ($p > 0,05$).

Keywords: *Acinetobacter baumannii*; *Escherichia coli*; DDD (Defined Daily Doses); *Klebsiella pneumoniae*; *Pseudomonas aeruginosa*

1. Pendahuluan

Resistensi bakteri terhadap antibiotik menjadi salah satu dari 10 ancaman kesehatan masyarakat di dunia dengan laju peningkatan resistensi yang cepat. Resistensi bakteri terhadap antibiotik dapat meningkatkan morbiditas, mortalitas, dan lama waktu rawat inap, menyebabkan infeksi yang berhubungan dengan pelayanan kesehatan (*healthcare-associated infections*) dan kegagalan terapi. Selain pada sektor kesehatan, resistensi bakteri terhadap antibiotik juga mempengaruhi sektor ekonomi yang dapat menyebabkan terjadinya peningkatan biaya kesehatan baik secara langsung maupun tidak langsung (Fatmah *et al.*, 2019; Meriyani *et al.*, 2021b; Sanjaya *et al.*, 2022; World Health Organization, 2016).

World Health Organization (WHO) menerbitkan daftar bakteri yang termasuk kelompok *critical-priority bacteria* yang membutuhkan antibiotik baru untuk mengeradikasi bakteri tersebut dengan segera. Bakteri yang termasuk ke dalam daftar *critical-priority bacteria* tersebut adalah *Acinetobacter baumannii*, *Escherichia coli* (*E. coli*), *Klebsiella pneumoniae* (*K. pneumoniae*), dan *Pseudomonas aeruginosa* (*P. aeruginosa*). Bakteri-bakteri tersebut telah resisten terhadap banyak antibiotik atau mengalami *multi-drug resistant* (MDR) dan sering ditemukan menginfeksi pasien di *intensive care unit* (ICU) (Meriyani *et al.*, 2021b; World Health Organization, 2017). Penelitian yang dilakukan di ICU sebuah rumah sakit umum daerah di Bali, Indonesia, menunjukkan bahwa lebih dari 75% dari total isolat bakteri-bakteri tersebut mengalami MDR (Meriyani *et al.*, 2021b).

Penelitian sebelumnya menyatakan bahwa terdapat hubungan antara tingkat penggunaan antibiotik dengan resistensi bakteri yang termasuk *critical-priority bacteria* terhadap antibiotik, khususnya di ICU (Meriyani *et al.*, 2021b; Popović *et al.*, 2020). Pada penelitian yang dilakukan di salah satu rumah sakit umum daerah di Indonesia, diketahui bahwa hanya resistensi *E. coli* yang berhubungan dengan tingkat penggunaan antibiotik (Meriyani *et al.*, 2021b). Namun, penelitian yang dilakukan di salah satu ICU rumah sakit di Serbia menunjukkan bahwa

resistensi *A. baumannii*, *P. aeruginosa*, dan *K. pneumoniae*, berhubungan dengan tingkat penggunaan antibiotik (Popović *et al.*, 2020). Hal ini mengindikasikan bahwa pola resistensi bakteri terhadap antibiotik dapat berbeda di setiap wilayah. Perbedaan yang terjadi dapat disebabkan karena adanya perbedaan lingkungan dan perbedaan tingkat penggunaan antibiotik di wilayah tersebut (Tao *et al.*, 2017).

Penelitian mengenai analisis tren penggunaan antibiotik sistemik, pola resistensi bakteri terhadap antibiotik, serta hubungan antara tingkat penggunaan antibiotik sistemik dengan resistensi bakteri terhadap antibiotik pada kelompok *critical-priority bacteria* belum pernah dilakukan. Hal ini menjadi sangat penting untuk mengkonfirmasi pemilihan antibiotik (Luyt *et al.*, 2014; Rezaie *et al.*, 2016). Oleh karena itu, penelitian ini bertujuan untuk menganalisis tren penggunaan antibiotik sistemik, pola resistensi bakteri terhadap antibiotik, serta hubungan antara tingkat penggunaan antibiotik sistemik dengan resistensi bakteri terhadap antibiotik pada kelompok *critical-priority bacteria* di ICU rumah sakit “X” provinsi Bali. Informasi tentang tren penggunaan antibiotik sistemik, pola resistensi bakteri terhadap antibiotik, serta hubungan antara tingkat penggunaan antibiotik sistemik dengan resistensi bakteri terhadap antibiotik, khususnya pada kelompok *critical-priority bacteria* dapat menjadi pedoman untuk menyusun program penggunaan antibiotik yang rasional dalam rangka pengendalian penggunaan antibiotik dan resistensi bakteri terhadap antibiotik.

2. Bahan dan Metode

Penelitian ini merupakan penelitian non-eksperimental dengan menggunakan desain studi ekologi yang bertujuan untuk mengamati hubungan antara tingkat penggunaan antibiotik sistemik dengan persentase resistensi pada kelompok *critical-priority bacteria* di ICU. Penelitian ini menggunakan data sekunder yaitu data penggunaan antibiotik sistemik, data *Bed Occupancy Rate* (BOR), data jumlah tempat tidur dari Instalasi Farmasi Rumah Sakit (IFRS), dan peta kuman pada periode tahun 2017-2019 di *intensive care unit* (ICU) yang diperoleh dari Tim Program Pengendalian Resistensi Antimikroba (PPRA) di rumah sakit “X” provinsi Bali.

Antibiotik sistemik yang digunakan dalam penelitian ini memiliki kode *Anatomical Therapeutic Chemical/Defined Daily Dose* (ATC/DDD) *World Health Organization* (WHO) dan memiliki data persentase resistensi pada kelompok *critical-priority bacteria* di ICU (*Acinetobacter baumannii*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Klebsiella pneumoniae*, dan *Escherichia coli*). Data penggunaan antibiotik sistemik yang tidak memiliki data lengkap seperti jumlah penggunaan, kekuatan sediaan, dan volume sediaan dieksklusi dalam penelitian ini.

Tingkat penggunaan antibiotik sistemik dalam penelitian ini dihitung dengan program *Microsoft Excel* dan dinyatakan dalam *defined daily doses* (DDD)/100 hari rawat. DDD per 100

hari rawat dihitung dengan menggunakan jumlah total kandungan antibiotik sistemik yang terjual dalam satu tahun (g) per standar DDD WHO dikali populasi dikali 365 hari, kemudian dikalikan 100. Populasi diperoleh dari jumlah tempat tidur di rumah sakit dikalikan BOR. Analisis tren penggunaan antibiotik menggunakan *time series analysis* dengan regresi linier, yang menilai perubahan tren berdasarkan nilai *slope* (b) selama periode penelitian.

Persentase resistensi bakteri terhadap antibiotik didefinisikan sebagai persentase jumlah isolat bakteri yang resisten dibandingkan jumlah semua isolat yang meliputi isolat yang berasal dari kultur urin, darah, pus, dan sputum. Isolat bakteri dikumpulkan dari seluruh spesimen urin, darah, pus, dan sputum pasien ICU di rumah sakit “X” provinsi Bali dan selanjutnya dikultur dengan teknik kultur cair. Seluruh data jumlah isolat bakteri yang digunakan untuk menghitung persentase resistensi bakteri diperoleh dari data peta kuman pada periode tahun 2017-2019. Interpretasi nilai persentase resistensi bakteri terhadap antibiotik, yaitu: bila suatu bakteri yang memiliki persentase resistensi >60% terhadap satu jenis antibiotik, maka secara klinis antibiotik tersebut tidak direkomendasikan; bakteri yang memiliki persentase resistensi 30-60% terhadap satu jenis antibiotik, maka secara klinis antibiotik tersebut dapat dipertimbangkan untuk direkomendasikan; serta bakteri yang memiliki persentase resistensi <60% terhadap satu jenis antibiotik, maka secara klinis antibiotik tersebut direkomendasikan (Fadlilah *et al.*, 2016).

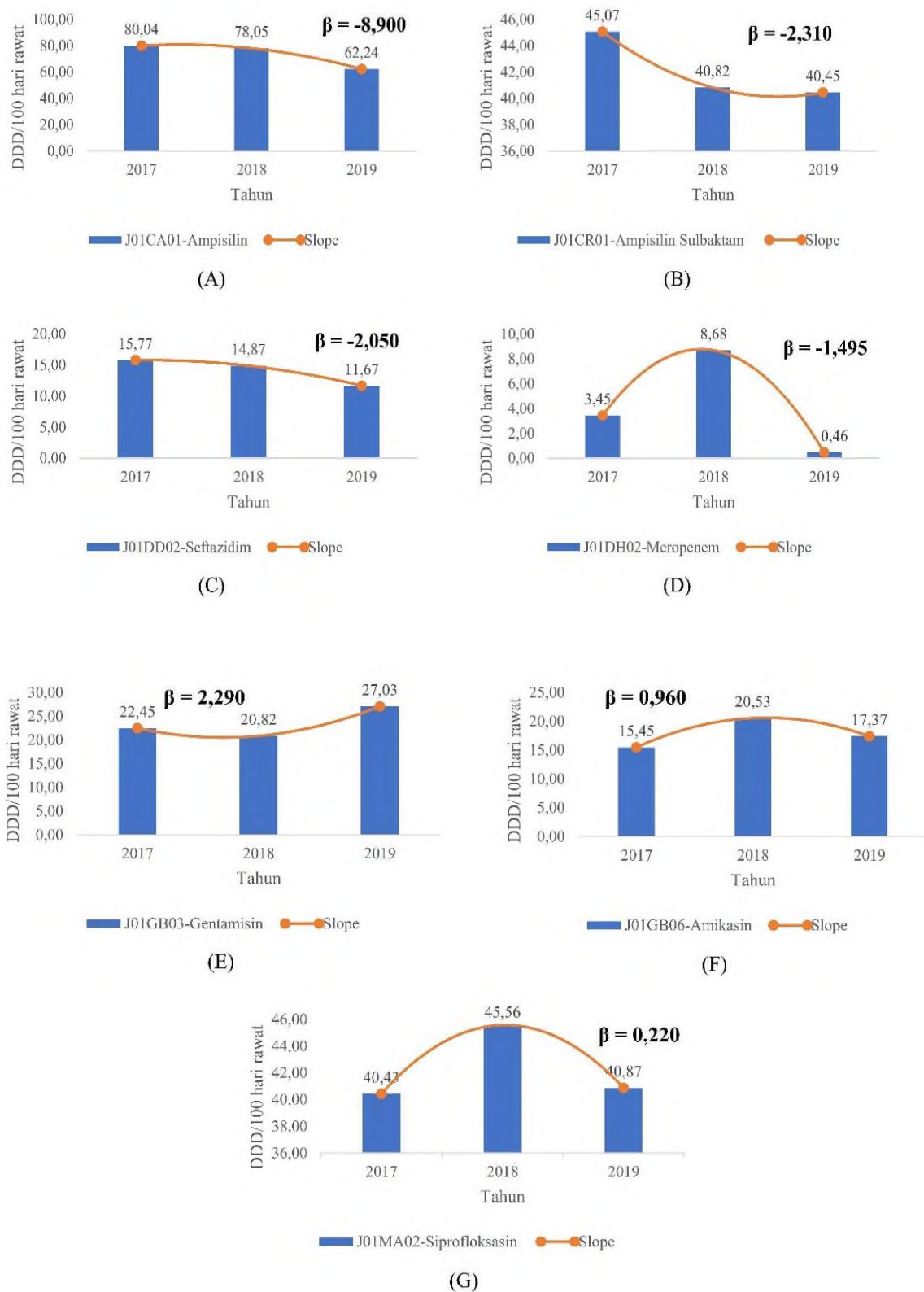
Hubungan antara tingkat penggunaan antibiotik sistemik dan persentase resistensi bakteri prioritas kritis dianalisis menggunakan uji regresi linier dengan tingkat signifikansi yang ditetapkan pada $p < 0,05$ dengan tingkat keterpercayaan 95%. Jika nilai $p < 0,05$ maka terdapat hubungan antara tingkat penggunaan antibiotik sistemik dengan persentase resistensi pada kelompok *critical-priority bacteria* di ICU rumah sakit “X” provinsi Bali.

3. Hasil dan Pembahasan

3.1. Tren penggunaan antibiotik sistemik

Hasil *time series analysis* menunjukkan bahwa terjadi peningkatan penggunaan gentamisin, amikasin, dan siprofloksasin yang diamati dari nilai *slope* yang positif dan penurunan penggunaan ampicilin, ampicilin-sulbaktam, seftazidim, dan meropenem yang diamati dari nilai *slope* yang negatif pada nilai *defined daily doses* (DDD)/100 hari rawat. Keseluruhan tren penggunaan antibiotik sistemik dapat dilihat pada Gambar 1.

Antibiotik yang mengalami peningkatan tren yaitu, gentamisin ($\beta=2,290$), amikasin ($\beta=0,960$), dan siprofloksasin ($\beta=0,220$). Pada penelitian ini diketahui bahwa siprofloksasin memiliki total tingkat penggunaan yang paling tinggi (126,86 DDD/100 hari rawat) kemudian diikuti dengan gentamisin (70,30 DDD/100 hari rawat) dan amikasin (53,35 DDD/100 hari rawat) selama tahun 2017-2019.



Gambar 1. Tren penggunaan antibiotik sistemik di ICU rumah sakit “X” provinsi Bali selama tahun 2017-2019. Keterangan: (A) Ampisilin; (B) Ampisilin-Sulbaktam; (C) Seftazidim; (D) Meropenem; (E) Gentamisin; (F) Amikasin; (G) Siprofloksasin.

Laporan pengawasan penggunaan antibiotik yang dilakukan oleh *World Health Organization* (WHO), Negara Asia Tenggara yaitu Bangladesh, India, Indonesia, Sri Lanka,

dan Thailand memiliki tingkat penggunaan antibiotik golongan kuinolon yang tinggi (World Health Organization, 2018). Penelitian terhadap persebaran antibiotik pada rumah sakit di 53 negara termasuk Asia menemukan bahwa antibiotik yang paling sering diresepkan di Asia Timur dan Asia Selatan adalah golongan fluorokuinolon. Tingginya tingkat penggunaan antibiotik golongan fluorokuinolon dikaitkan dengan prevalensi pneumonia (Versporten *et al.*, 2018). Data survei yang dilakukan oleh Kementerian Kesehatan Republik Indonesia, pada tahun 2017-2019 pneumonia menjadi salah satu penyakit tiga teratas terbanyak di Indonesia terutama Bali (Kementerian Kesehatan Republik Indonesia, 2020). Namun, pada beberapa negara di Eropa, berdasarkan penelitian yang dilakukan di Rumah Sakit Darurat Klinis negara Rumania pada tahun 2017-2019 dan Klinik Universitas untuk penyakit anak kota Skopje pada tahun 2018-2019 melaporkan bahwa tren penggunaan siprofloksasin mengalami penurunan (Hodoşan *et al.*, 2022; Pechijareva-Sadikarijo *et al.*, 2020). Hal tersebut disebabkan karena pembatasan dalam indikasi kuinolon dan persebaran oleh *European Medicinal Agency* (EMA) dan *Food and Drug Administration* (FDA). Pembatasan yang dilakukan oleh EMA dan juga FDA didasarkan pada potensi efek samping permanen yang melibatkan tendon, otot, sendi, dan sistem saraf pusat sehingga memiliki resiko yang lebih tinggi dibandingkan dengan manfaat (Francisco, 2018; Sankar *et al.*, 2021; Tran *et al.*, 2021).

Penelitian ini, selain siprofloksasin, peningkatan penggunaan antibiotik juga teramati pada gentamisin dan amikasin. Penelitian yang dilakukan di Klinik Universitas untuk penyakit anak kota Skopje pada tahun 2018-2019 juga menunjukkan hasil yang serupa dengan penelitian ini, terjadi peningkatan penggunaan gentamisin dan amikasin (Pechijareva-Sadikarijo *et al.*, 2020). Namun, penelitian yang dilakukan di Rumah Sakit Darurat Klinis negara Rumania menunjukkan hasil yang berbeda, yang mana pada tahun 2017-2019 terjadi penurunan penggunaan gentamisin dan amikasin (Hodoşan *et al.*, 2022). Perbedaan hasil tren penggunaan antibiotik antar rumah sakit, daerah, dan juga negara dapat disebabkan karena adanya perbedaan karakteristik pasien, infeksi dan jenis infeksi, populasi pasien, persebaran, resistensi antibiotik, dan kebijakan penggunaan antibiotik yang diterapkan (Amaha *et al.*, 2020; Pechijareva-Sadikarijo *et al.*, 2020).

Hasil penelitian ini juga menunjukkan adanya penurunan tren pada ampicilin ($\beta=-8,900$), ampicilin-sulbaktam ($\beta=-2,310$), seftazidim ($\beta=-2,050$), dan meropenem ($\beta=-1,495$). Nilai total tingkat penggunaan meropenem, seftazidim, ampicilin-sulbaktam, dan ampicilin selama 2017-2019 berturut-turut sebesar 12,59 DDD/100 hari rawat; 42,31 DDD/100 hari rawat; 126,34 DDD/100 hari rawat; 220,33 DDD/100 hari rawat. Penelitian lain yang dilakukan di salah satu rumah sakit di Taiwan pada periode 2010-2019 dan juga penelitian di Rumah Sakit

Darurat Klinis negara Romania dengan data pada rentang tahun 2017-2019 melaporkan temuan hasil yang serupa dengan penelitian ini (Hodoşan *et al.*, 2022; Lee *et al.*, 2021). Hal ini dapat disebabkan karena meropenem, seftazidim, ampicilin, dan ampicilin-sulbaktam masuk ke dalam antibiotik yang sangat penting untuk pengobatan manusia kategori *Highest Priority Critically Important Antimicrobials* (seftazidim) dan *High Priority Critically Important Antimicrobials* (meropenem, ampicilin, dan ampicilin-sulbaktam). *Highest Priority Critically Important Antimicrobials* merupakan antibiotik yang sangat penting untuk pengobatan manusia (C1 dan C2) dan memiliki tiga faktor prioritas penggunaan terkait jumlah individu (prioritas 1/P1), frekuensi dan intensitas penggunaan (prioritas 2/P2), serta memiliki bukti yang tersedia terkait dengan resistensi bakteri terhadap antibiotik tersebut (prioritas 3/P3). *High Priority Critically Important Antimicrobials* juga merupakan antibiotik yang sangat penting bagi manusia (C1 dan C2), namun hanya memiliki dua dari tiga faktor prioritas penggunaan (World Health Organization, 2019). Oleh karena itu, harus dilakukan pemantauan resistensi dan pembatasan penggunaan antibiotik tersebut untuk menghindari penggunaan antibiotik yang tidak tepat sehingga efektivitas antibiotik dapat terjaga. Selain itu, pembatasan penggunaan juga didasari pada hasil sensitivitas bakteri terhadap antibiotik yang diperoleh dari pengujian laboratorium. Antibiotik yang memiliki sensitivitas rendah akan berpengaruh pada efektivitasnya dalam melawan bakteri sehingga pembatasan dilakukan hingga terdapat hasil laboratorium yang mendukung untuk penggunaannya (Collignon *et al.*, 2016; Gaşpar *et al.*, 2021; Kiponza *et al.*, 2019; World Health Organization, 2019).

3.2. Pola resistensi bakteri terhadap antibiotik

Isolat dengan jumlah 247 dari empat bakteri prioritas kritis yang merupakan hasil kultur dari pasien di ICU digunakan dalam penelitian ini. Jumlah isolat bakteri terbanyak yang ditemukan di ICU rumah sakit “X” provinsi Bali adalah *Acinetobacter baumannii* (*A. baumannii*) sebanyak 106 isolat yang dapat dilihat pada Tabel 1.

Pola resistensi bakteri terhadap antibiotik pada empat bakteri yang termasuk kelompok *critical-priority bacteria* disajikan pada Gambar 2. Bakteri *A. baumannii* resisten terhadap siprofloksasin, amikasin, gentamisin, meropenem, seftazidim, ampicilin-sulbaktam, dan ampicilin. *Klebsiella pneumoniae* (*K. pneumoniae*) resisten terhadap siprofloksasin, seftazidim, ampicilin-sulbaktam, dan ampicilin. *Escherichia coli* (*E. coli*) resisten terhadap siprofloksasin, ampicilin-sulbaktam, dan ampicilin. Pola resistensi bakteri terhadap antibiotik pada *Pseudomonas aeruginosa* (*P. aeruginosa*) memiliki pola resistensi yang sama dengan *K. pneumoniae*.

Bakteri gram positif dan gram negatif mengalami peningkatan resistensi terhadap antibiotik pada beberapa tahun terakhir. Berdasarkan pola resistensi pada empat bakteri prioritas kritis di ICU, *A. baumannii* masuk dalam dua kategori fenotipik menurut *Centers for Disease Control and Prevention* (CDC) (Centers for Disease Control and Prevention, 2022). Kategori fenotipik tersebut yaitu *carbNS_Acine* karena resisten terhadap minimal satu golongan antibiotik karbapenem yaitu meropenem dan fenotipik *MDR_Acine* karena resisten terhadap lima dari enam kategori yang ditetapkan dengan minimal satu antibiotik di setiap kategori yaitu, *extended-spectrum* sefalosporin (seftazidim), fluorokuinolon (siprofloksasin), aminoglikosida (amikasin dan gentamisin), karbapenem (meropenem), dan ampicilin-sulbaktam (Centers for Disease Control and Prevention, 2022). Hasil ini sesuai dengan kategori fenotipik *A. baumannii* pada penelitian yang dilakukan di salah satu rumah sakit Arab Saudi (Al Mutair *et al.*, 2021). Menurut penelitian yang dilakukan di ICU salah satu rumah sakit di Libya, *A. baumannii* memiliki laju resistensi yang tinggi terhadap banyak antibiotik dalam beberapa tahun terakhir di dunia (Ziglam *et al.*, 2012).

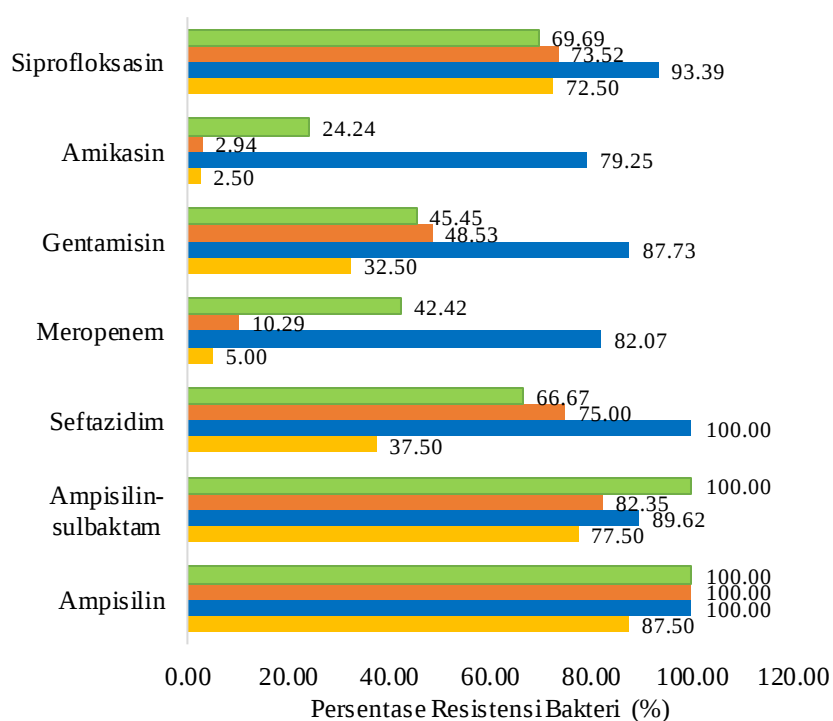
Tabel 1. Jumlah isolat pada kelompok *critical-priority bacteria* di ICU rumah sakit “X” provinsi Bali periode 2017-2019.

Spesimen	Bakteri				Persentase
	<i>A. baumannii</i>	<i>K. pneumoniae</i>	<i>E. coli</i>	<i>P. aeruginosa</i>	
Sputum	103	42	17	33	78,95%
Darah	-	15	11	-	10,53%
Pus	3	8	2	-	5,26%
Urin	-	3	10	-	5,26%
Total	106	68	40	33	100%

Jumlah isolat terbanyak kedua dimiliki oleh bakteri *K. pneumoniae* yaitu sebanyak 68 isolat. Kategori fenotipik *K. pneumoniae* yang diperoleh berdasarkan pola resistansinya adalah *ESCklebsiella* karena resisten terhadap seftazidim. Hasil ini serupa dengan kategori fenotipik *K. pneumoniae* pada penelitian yang dilakukan di salah satu rumah sakit Arab Saudi (Al Mutair *et al.*, 2021). Bakteri dengan isolat terbanyak ketiga dan keempat secara berurutan adalah *E. coli* sebanyak 40 isolat dan *P. aeruginosa* sebanyak 33 isolat. Berdasarkan kategori fenotipik terbaru pada tahun 2022 yang dikeluarkan oleh CDC, bakteri *E. coli* dan *P. aeruginosa* tidak termasuk ke dalam kategori fenotipik manapun karena tidak memenuhi minimal persyaratan yang telah ditetapkan (Centers for Disease Control and Prevention, 2022).

Empat bakteri yang termasuk dalam kelompok *critical-priority bacteria* memiliki beberapa mekanisme resistensi terhadap antibiotik antara lain yaitu transfer gen resisten, produksi enzim, perubahan target kerja obat, mekanisme *efflux pump*, pembentukan *biofilm*, dan menurunkan permeabilitas membran (Meriyani *et al.*, 2021b; Pachori *et al.*, 2019; Pang *et al.*, 2019). Transfer gen yang dilakukan oleh bakteri dapat dilakukan melalui tiga mekanisme

yaitu, transformasi, transduksi, dan konjugasi. Dalam transformasi, bakteri akan mengambil fragmen *deoxyribonucleic acid* (DNA) yang dilepaskan ke lingkungan dan memasukkan fragmen tersebut ke dalam gen mereka sendiri, sehingga akan terjadi perubahan sifat pada bakteri tersebut. Pada transduksi, transfer DNA pada bakteri lain terjadi dengan bantuan bakteriofag yang dapat menyebabkan terjadinya perubahan sifat. Dalam konjugasi, proses transfer DNA yang terjadi akibat kontak fisik langsung antara sel bakteri donor dan sel bakteri penerima dengan bantuan pilus. Materi genetik akan berpindah dari sel bakteri donor ke sel bakteri penerima melalui pilus. Mekanisme ini dimiliki oleh keempat bakteri prioritas kritis (Pang *et al.*, 2019).



Gambar 2. Pola resistensi pada kelompok *critical-priority bacteria* terhadap antibiotik di ICU rumah sakit “X” provinsi Bali periode 2017-2019. Keterangan: persentase >60%: tidak direkomendasikan; persentase 30-60%: dipertimbangkan; persentase <30%: direkomendasikan; ■ : *P. aeruginosa*; ■ : *K. pneumoniae*; ■ : *A. baumannii*; ■ : *E. coli*.

Resistensi bakteri terhadap antibiotik juga dapat terjadi melalui produksi enzim yang menginaktivasi atau memodifikasi antibiotik. Bakteri *A. baumannii* menghasilkan enzim pengubah aminoglikosida (AMEs), enzim beta laktamase spektrum luas (ESBLs), enzim beta laktamase AmpC, enzim *metallo beta lactamases* (MBLs), dan enzim *oxacillinase* (OXA) (Fair & Tor, 2014; Meriyani *et al.*, 2021b; Pachori *et al.*, 2019; Vázquez-López *et al.*, 2020; Zhu *et al.*, 2022). Bakteri *K. pneumoniae* menghasilkan enzim beta laktamase AmpC, enzim beta laktamase spektrum luas (ESBLs), enzim *K. pneumoniae* karbapenemase (KPC), dan enzim asetilasi aminoglikosida (AAC) yang termasuk kedalam enzim pengubah aminoglikosida

(AMEs) (Molton *et al.*, 2013; Türkel *et al.*, 2018). Bakteri *E. coli* menghasilkan enzim beta laktamase spektrum luas (ESBLs), enzim beta laktamase AmpC, dan *metallo beta lactamases* (MBLs) (Fair & Tor, 2014; Li *et al.*, 2019; Zhu *et al.*, 2022). Bakteri *P. aeruginosa* menghasilkan enzim beta laktamase spektrum luas (ESBLs), enzim *metallo beta lactamases* (MBLs), enzim beta laktamase AmpC, enzim asetilasi aminoglikosida (AAC), dan enzim *oxacillinase* (OXA) (Fair & Tor, 2014; Pang *et al.*, 2019).

Mekanisme resistensi bakteri terhadap antibiotik juga dapat terjadi karena bakteri dapat mengubah target kerja dari antibiotik, seperti yang dilakukan oleh *A. baumannii* dan *P. aeruginosa*. Mekanisme ini menyebabkan penurunan ikatan antibiotik pada sisi target dan antibiotik tidak dapat berikatan dengan target kerja obat yang sebenarnya (Zhu *et al.*, 2022). Selain itu, *A. baumannii*, *P. aeruginosa*, *K. pneumoniae* dan *E. coli* juga memiliki mekanisme *efflux pump* yang dapat mengeliminasi antibiotik apabila menembus membran sel (Fair & Tor, 2014; Pang *et al.*, 2019; Reygaert, 2018; Zhu *et al.*, 2022).

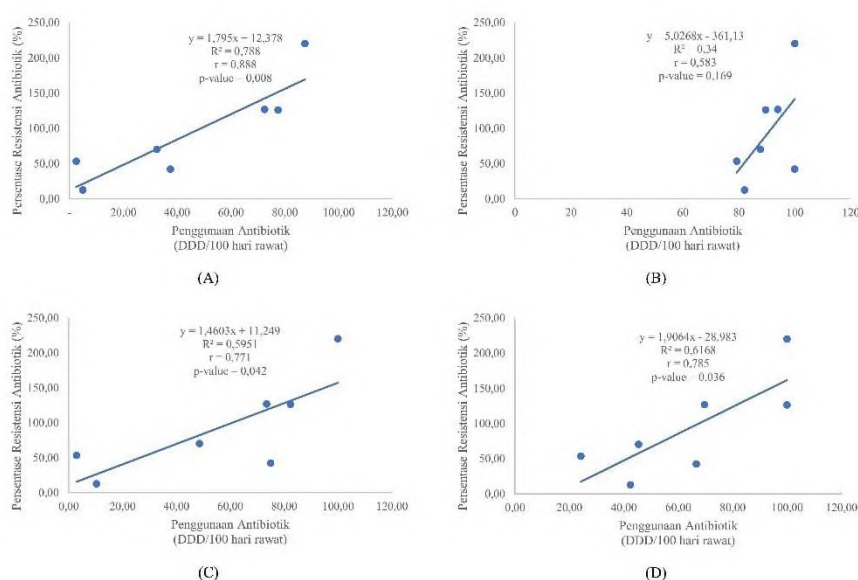
Mekanisme resistensi dengan membentuk *biofilm* dapat dilakukan oleh ke-empat bakteri prioritas kritis. *Biofilm* dibentuk dengan zat polimer ekstraseluler yang terdiri dari air, polisakarida, protein, asam nukleat, nutrisi, lipid dan metabolit lainnya. Polisakarida berperan dalam memberikan bentuk dan dukungan struktural pada *biofilm*. Terdapat tiga eksopolisakarida utama pada *biofilm*, yaitu 1) Polimer *b-1,6-N-asetil-D-glukosamin* (PGA) yang membantu pembentukan *biofilm* dengan mediasi adhesi sel ke sel dan keterikatan pada permukaan atau sebagai perekat yang menstabilkan *biofilm*; 2) Selulosa berperan dalam membentuk *biofilm* menjadi kaku; 3) Asam kolonat berperan dalam membentuk kapsul di sekitar sel bakteri dan melindungi sel dari kondisi lingkungan tertentu. Pembentukan *biofilm* ini menyebabkan bakteri tahan terhadap lingkungan yang ekstrim, antibiotik, dan racun lingkungan lainnya (Pang *et al.*, 2019; Sharma *et al.*, 2016; Türkel *et al.*, 2018; Vázquez-López *et al.*, 2020).

Bakteri dapat memodifikasi membran luar atau dinding sel bakteri dengan menurunkan permeabilitasnya sehingga menimbulkan resistensi. Hal tersebut disebabkan karena rendahnya permeabilitas akan mengurangi penyerapan ke dalam sel dan menyulitkan antibiotik dalam menembus masuk ke dalam sel bakteri. Bakteri yang dapat menurunkan permeabilitas membrannya adalah *A. baumannii*, *K. pneumoniae*, *E. coli* dan *P. aeruginosa* (Fair & Tor, 2014; Li *et al.*, 2019; Pachori *et al.*, 2019; Türkel *et al.*, 2018).

3.3. Hubungan antara tingkat penggunaan antibiotik sistemik dengan persentase resistensi

Hasil analisis regresi linier yang dapat diamati pada Gambar 3 diketahui bahwa terdapat hubungan yang signifikan antara tingkat penggunaan antibiotik sistemik dengan persentase

resistensi *E. coli*, *P. aeruginosa*, dan *K. pneumoniae* ($p < 0,05$) pada pasien di ICU dengan kekuatan hubungan linear yang sangat kuat ($r = 0,76-1,00$). *A. baumannii* tidak menunjukkan hubungan yang signifikan secara statistik ($p > 0,05$) dengan kekuatan hubungan linier yang kuat ($r = 0,583$). Kekuatan hubungan antar dua variabel diamati dari nilai “ r ”. Kekuatan hubungan linear yang sangat kuat memiliki nilai r pada rentang 0,76-1,00. Kekuatan hubungan linear yang kuat memiliki nilai r pada rentang 0,51-0,75 (Dahlan, 2013). Selain itu, dari nilai R^2 diketahui bahwa tingkat penggunaan antibiotik sistemik pada pasien di ICU mempengaruhi peningkatan persentase resistensi terhadap antibiotik sebesar 78,8% pada *E. coli*, 61,68% pada *P. aeruginosa*, 59,51% pada *K. pneumoniae*, dan 34 pada *A. baumannii*.



Gambar 3. Diagram *scatter plot* hubungan antara tingkat penggunaan antibiotik dengan persentase resistensi pada kelompok *critical-priority bacteria* di ICU salah satu RSUD Bali, Indonesia. Keterangan: (A) *E. coli*; (B) *A. baumannii*; (C) *K. pneumoniae*; (D) *P. aeruginosa*.

Penelitian yang dilakukan di ICU, *Neonatal Intensive Care Unit* (NICU), *Bone Marrow Transplant Unit* (BMTU) pada enam rumah sakit di Korea menunjukkan bahwa tingkat penggunaan antibiotik (DDD) memiliki hubungan dengan tingkat resistensi pada empat bakteri prioritas kritis terhadap antibiotik (Kim *et al.*, 2018). Penelitian *cross-sectional* pada 153 rumah sakit di China dengan data tahun 2014 melaporkan hasil yang serupa dengan penelitian ini yaitu, adanya hubungan antara tingkat penggunaan antibiotik dengan tingkat resistensi pada empat bakteri prioritas kritis terhadap antibiotik karbapenem (Yang *et al.*, 2018).

Nilai koefisien determinasi (R^2) pada keempat bakteri prioritas kritis yang tidak mencapai 100% menunjukkan bahwa terdapat faktor-faktor lain yang mempengaruhi persentase resistensi bakteri prioritas kritis terhadap antibiotik selain dari tingkat penggunaan antibiotik. Faktor-faktor lain yang mempengaruhi persentase resistensi bakteri dapat dijelaskan dari berbagai aspek, antara lain aspek mikrobiologi, aspek antibiotik yang digunakan, dan aspek metodologi

penelitian (Cunha, 2018; Cunha & Opal, 2018; Meriyani *et al.*, 2021a; Meriyani *et al.*, 2021b; Pang *et al.*, 2019).

3.3.1. Aspek mikrobiologi

Aspek mikrobiologi menjelaskan kemampuan untuk melakukan transfer gen pada bakteri lain dalam spesies yang sama maupun berbeda, membentuk *biofilm* dan juga enzim yang menginaktivasi atau memodifikasi antibiotik dimiliki oleh beberapa bakteri seperti *A. baumannii*, *K. pneumoniae*, *P. aeruginosa*, dan *E. coli*. Transfer gen dapat mengakibatkan bakteri lain yang sebelumnya tidak resisten terhadap suatu antibiotik menjadi resisten terhadap antibiotik tersebut karena memperoleh informasi resistensi dari bakteri yang telah membentuk sistem pertahanan untuk melawan antibiotik tersebut. Hal ini menyebabkan penyebaran resistensi menjadi sangat cepat dan meningkatkan persentase resistensi bakteri (Bengtsson-Palme *et al.*, 2018; Pang *et al.*, 2019). Sama seperti transfer gen yang dapat meningkatkan angka kejadian resistensi, pembentukan *biofilm* dan juga enzim yang menginaktivasi atau memodifikasi antibiotik juga dapat memicu terjadinya peningkatan resistensi bakteri terhadap antibiotik. Hal itu dikarenakan kedua kemampuan bakteri tersebut merupakan salah satu mekanisme pertahanan yang dimiliki oleh bakteri untuk melawan antibiotik (Dell'Annunziata *et al.*, 2021; Pachori *et al.*, 2019; Shamsizadeh *et al.*, 2017; Ventola, 2015).

3.3.2. Aspek antibiotik yang digunakan

Jenis antibiotik tertentu dapat digolongkan menjadi dua golongan berdasarkan “*resistance potential*”, yaitu antibiotik dengan *high resistance potential* dan *low resistance potential*. Antibiotik dengan *high resistance potential* merupakan antibiotik yang dapat menyebabkan resistensi bakteri walaupun digunakan dalam jumlah yang kecil selama *clinical trial* atau selama masa penggunaan dua tahun. Jenis antibiotik dengan *high resistance potential*, antara lain: seftazidim terhadap bakteri *P. aeruginosa* dan *K. pneumoniae*; siprofloksasin terhadap bakteri *E. coli* dan *P. aeruginosa*; gentamisin terhadap bakteri *P. aeruginosa*; serta kombinasi sulfametoksazol dan trimetoprim terhadap bakteri *E. coli*. Antibiotik dengan *low resistance potential* merupakan antibiotik yang kemampuannya rendah untuk menyebabkan resistensi bakteri walaupun digunakan dalam jumlah besar selama *clinical trial* atau selama masa penggunaan dua tahun. Jenis antibiotik dengan *low resistance potential*, antara lain: amoksisilin, sefepim, levofloksasin, amikasin, doksisisiklin, sefotaksim, piperasilin, dan meropenem (Cunha & Opal, 2018).

3.3.3. Aspek metodologi penelitian

Aspek metodologi penelitian merupakan salah satu aspek penting yang mempengaruhi hasil analisis selain aspek mikrobiologi dan jenis antibiotik yang digunakan. Desain penelitian

ekologikal memiliki kelemahan, yaitu data penelitian ekologikal tidak dapat mengamati data pada tingkat individu sehingga durasi paparan antibiotik pada setiap individu dalam populasi tidak dapat diketahui. Durasi paparan antibiotik tersebut dapat menyebabkan tekanan terhadap bakteri sehingga bakteri menjadi resisten terhadap antibiotik (Munnangi & Boktor, 2017; Sedláková *et al.*, 2014).

4. Kesimpulan

Tren penggunaan gentamisin, amikasin, dan siprofloksasin mengalami peningkatan sedangkan ampicilin, ampicilin-sulbaktam, seftazidim, dan meropenem mengalami mengalami penurunan. *Time series analysis* menunjukkan tren penggunaan antibiotik sistemik yang fluktuatif. Pola resistensi bakteri ditemukan bahwa *A. baumannii* masuk dalam dua kategori fenotipik yaitu, *carbNS_Acine* dan *MDR_Acine* sedangkan *Klebsiella pneumoniae* masuk dalam kategori *ESCklebsiella*. Terdapat hubungan yang signifikan antara penggunaan antibiotik sistemik dengan persentase resistensi tiga bakteri prioritas kritis (*E. coli*, *K. pneumoniae*, dan *P. aeruginosa*), namun, tidak terdapat hubungan yang signifikan pada bakteri *A. baumannii*.

Ucapan Terimakasih

Terimakasih kepada Fakultas Farmasi Universitas Mahasaraswati Denpasar yang telah mendanai penelitian ini melalui Program Hibah Internal Fakultas Farmasi tahun 2022 dengan nomor kontrak 1435.20/E.4/FF-UNMAS/XII/2022.

Deklarasi Konflik Kepentingan

Semua penulis menyatakan tidak ada konflik kepentingan terhadap naskah ini.

Daftar Pustaka

- Al Mutair, A., Alhumaid, S., Al Alawi, Z., Zaidi, A. R. Z., Alzahrani, A. J., Al-Tawfiq, J. A., Al-Shammari, H., Rabaan, A. A., Khojah, O., dan Al-Omari, A. (2021). Five-Year Resistance Trends in Pathogens Causing Healthcare-Associated Infections at A Multi-Hospital Healthcare System in Saudi Arabia, 2015–2019. *Journal of Global Antimicrobial Resistance*, 25, 142–150.
- Amaha, N. D., Weldemariam, D. G., dan Berhe, Y. H. (2020). Antibiotic Consumption Study in Two Hospitals in Asmara From 2014 to 2018 Using WHO's Defined Daily Dose (DDD) Methodology. *PloS One*, 15(7), e0233275. <https://doi.org/doi.org/10.1371/journal.pone.0233275>
- Bengtsson-Palme, J., Kristiansson, E., dan Larsson, D. G. J. (2018). Environmental Factors Influencing The Development and Spread of Antibiotic Resistance. *FEMS Microbiology Reviews*, 42(1), fux053.
- Centers for Disease Control and Prevention. (2022). *Antimicrobial-Resistant Phenotype Definitions*. 1–3. National Center for Emerging and Zoonotic Infectious Disease. https://www.cdc.gov/nhsn/pdfs/ps-analysis-resources/phenotype_definitions.pdf
- Collignon, P. C., Conly, J. M., Andremon, A., McEwen, S. A., Aidara-Kane, A., World Health Organization Advisory Group, dan Bogotá Meeting on Integrated Surveillance of Antimicrobial Resistance (WHO-AGISAR). (2016). World Health Organization Ranking Of Antimicrobials According To Their Importance In Human Medicine: A Critical Step For Developing Risk Management Strategies To Control Antimicrobial Resistance From

- Food Animal Production. *Clinical Infectious Diseases*, 63(8), 1087–1093. <https://doi.org/10.1093/cid/ciw475>
- Cunha, C. B. (2018). Antimicrobial Stewardship Programs (ASP): Perspective on Problems and Potential. *Rhode Island Medical Journal*, 101(5), 18–21.
- Cunha, C. B., dan Opal, S. M. (2018). Antibiotic Stewardship: Strategies to Minimize Antibiotic Resistance While Maximizing Antibiotic Effectiveness. *Medical Clinics*, 102(5), 831–843.
- Dahlan, M. S. (2013). *Statistik Kedokteran dan Kesehatan*. Salemba Medika: Jakarta.
- Dell'Annunziata, F., Dell'Aversana, C., Doti, N., Donadio, G., Dal Piaz, F., Izzo, V., De Filippis, A., Galdiero, M., Altucci, L., dan Boccia, G. (2021). Outer Membrane Vesicles Derived from *Klebsiella pneumoniae* are A Driving Force for Horizontal Gene Transfer. *International Journal of Molecular Sciences*, 22(16), 8732.
- Fadlilah, U., Hasmono, D., Wibisono, Y. A., Melinda, M., Airlangga, U., dan Hospital, M. W. (2016). Antibigram Study and Antibiotic Use Evaluation Using Gyssen Method in Patients with Diabetic Foot. *Folia Medica Indonesiana*, 52(3), 198–208.
- Fair, R. J., dan Tor, Y. (2014). Antibiotics and Bacterial Resistance in The 21st Century. *Perspectives in Medicinal Chemistry*, 6, PMC-S14459.
- Fatmah, S., Aini, S. R., dan Pratama, I. S. (2019). Tingkat Pengetahuan Mahasiswa Tahun Pertama Bersama (TPB) tentang Penggunaan Antibiotik dalam Swamedikasi. *Jurnal Sains Farmasi & Klinis*, 6(3), 200. <https://doi.org/10.25077/jsfk.6.3.200-205.2019>
- Francisco, E. M. (2018). Fluoroquinolone and Quinolone Antibiotics: PRAC Recommends New Restrictions on Use Following Review of Disabling Potentially Long-Lasting Side Effects. *European Medicines Agency*. (23 December 2020; <https://www.ema.europa.eu/en/news/fluoroquinolone-quinolone-antibiotics-prac-recommends-new-restrictions-use-following-review>).
- Gaşpar, C.-M., Csiszter, L. T., Lăzărescu, C. F., Țibru, I., Pentea, M., dan Butnariu, M. (2021). Antibiotic Resistance Among *Escherichia coli* Isolates From Hospital Wastewater Compared To Community Wastewater. *Water*, 13(23), 3449.
- Hodoșan, V., Daina, C. M., Zaha, D. C., Cotrău, P., Vladu, A., Pantiș, C., Dorobanțu, F. R., Negrău, M., Maghiar, A., dan Daina, L. G. (2022). Pattern of Antibiotic Use in the Perinatal Period in a Public University Hospital in Romania. *Medicina*, 58(6), 772.
- Kementerian Kesehatan Republik Indonesia. (2020). *Profil Kesehatan Indonesia 2019*. Jakarta: Kementerian Kesehatan Republik Indonesia.
- Kim, B., Kim, Y., Hwang, H., Kim, J., Kim, S.-W., Bae, I.-G., Choi, W. S., Jung, S. I., Jeong, H. W., dan Pai, H. (2018). Trends and Correlation Between Antibiotic Usage And Resistance Pattern Among Hospitalized Patients At University Hospitals in Korea, 2004 to 2012: A nationwide multicenter study. *Medicine*, 97(51). <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000013719>
- Kiponza, R., Balandya, B., Majigo, M. V., dan Matee, M. (2019). Laboratory Confirmed Puerperal Sepsis in A National Referral Hospital In Tanzania: Etiological Agents And Their Susceptibility To Commonly Prescribed Antibiotics. *BMC Infectious Diseases*, 19, 1–7.
- Lee, M.-C., Lu, C.-H., Lee, W.-Y., dan Lee, C.-M. (2021). Correlation Between Nosocomial Carriage of Vancomycin-Resistant Enterococci And Antimicrobial Use in Taiwan. *The American Journal of Tropical Medicine and Hygiene*, 104(3), 1131.
- Li, M., Liu, Q., Teng, Y., Ou, L., Xi, Y., Chen, S., dan Duan, G. (2019). The Resistance Mechanism of *Escherichia coli* Induced by Ampicillin in Laboratory. *Infection and Drug Resistance*, 2853–2863.
- Luyt, C.-E., Bréchet, N., Trouillet, J.-L., dan Chastre, J. (2014). Antibiotic Stewardship in The Intensive Care Unit. *Critical Care*, 18(5), 1–12. <https://doi.org/10.1186/s13054-014-0480-6>

- Meriyani, H., Sanjaya, D. A., dan Adrianta, K. A. (2021a). Antibiotic Consumption and Resistance Pattern of 3 Coagulase-Negative Staphylococci Species: An Ecological Study. *Indonesian Journal of Pharmacy*, 251–257. <https://doi.org/10.22146/ijp.1154>
- Meriyani, H., Sanjaya, D. A., Sutariani, N. W., Juanita, R. R. A., dan Siada, N. B. (2021b). Penggunaan dan Resistensi Antibiotik di Instalasi Rawat Intensif Rumah Sakit Umum Daerah di Bali: Studi Ekologikal selama 3 Tahun. *Jurnal Farmasi Klinik Indonesia*, 10(3).
- Molton, J. S., Tambyah, P. A., Ang, B. S. P., Ling, M. L., dan Fisher, D. A. (2013). The Global Spread of Healthcare-Associated Multidrug-Resistant Bacteria: A Perspective From Asia. *Clinical Infectious Diseases*, 56(9), 1310–1318.
- Munnangi, S., dan Boktor, S. W. (2017). *Epidemiology of Study Design*. Statpearls Publishing: Treasure Island. <https://www.statpearls.com/>
- Pachori, P., Gothalwal, R., dan Gandhi, P. (2019). Emergence of Antibiotic Resistance *Pseudomonas aeruginosa* in Intensive Care Unit; A Critical Review. *Genes & Diseases*, 6(2), 109–119.
- Pang, Z., Raudonis, R., Glick, B. R., Lin, T.-J., dan Cheng, Z. (2019). Antibiotic Resistance In *Pseudomonas aeruginosa*: Mechanisms And Alternative Therapeutic Strategies. *Biotechnology Advances*, 37(1), 177–192. <https://doi.org/10.1016/j.biotechadv.2018.11.013>
- Pechijareva-Sadikarijo, I., Naumovska, Z., Petrovski, O., Stavrikj, K., dan Balkanov, T. (2020). Antibiotic Consumption in Hospitalized Children at the University Clinic for Pediatric Diseases–Skopje. *Open Access Macedonian Journal of Medical Sciences*, 8(E), 405–410.
- Popović, R., Tomić, Z., Tomas, A., Anđelić, N., Vicković, S., Jovanović, G., Bukumirić, D., Horvat, O., dan Sabo, A. (2020). Five-Year Surveillance and Correlation of Antibiotic Consumption and Resistance of Gram-Negative Bacteria at An Intensive Care Unit in Serbia. *Journal of Chemotherapy*, 32(6), 294–303. <https://doi.org/10.1080/1120009X.2020.1755588>
- Reygaert, W. C. (2018). An Overview Of The Antimicrobial Resistance Mechanisms Of Bacteria. *AIMS Microbiology*, 4(3), 482.
- Rezaie, A., Pimentel, M., dan Rao, S. S. (2016). How To Test And Treat Small Intestinal Bacterial Overgrowth: An Evidence-Based Approach. *Current Gastroenterology Reports*, 18(2), 1–11. <https://doi.org/10.1007/s11894-015-0482-9>
- Sanjaya, D. A., Meriyani, H., Juanita, R. R. A., dan Siada, N. B. (2022). Kajian Literatur: Profil Resistensi *Salmonella typhi* dan Pemilihan Antibiotik Pada Demam Tifoid. *JPSCR: Journal of Pharmaceutical Science and Clinical Research*, 7(2), 107–121. <https://doi.org/10.20961/jpscr.v7i2.56656>
- Sankar, A., Swanson, K. M., Zhou, J., Jena, A. B., Ross, J. S., Shah, N. D., dan Karaca-Mandic, P. (2021). Association of Fluoroquinolone Prescribing Rates With Black Box Warnings From The US Food And Drug Administration. *JAMA Network Open*, 4(12), e2136662–e2136662.
- Sedláková, M. H., Urbánek, K., Vojtová, V., Suchánková, H., Imwensi, P., dan Kolář, M. (2014). Antibiotic Consumption And Its Influence On The Resistance In Enterobacteriaceae. *BMC Research Notes*, 7(1), 1–10. <https://doi.org/10.1186/1756-0500-7-454>
- Shamsizadeh, Z., Nikaeen, M., Nasr Esfahani, B., Mirhoseini, S. H., Hatamzadeh, M., dan Hassanzadeh, A. (2017). Detection of Antibiotic Resistant *Acinetobacter baumannii* In Various Hospital Environments: Potential Sources For Transmission Of Acinetobacter Infections. *Environmental Health and Preventive Medicine*, 22, 1–7.
- Sharma, G., Sharma, S., Sharma, P., Chandola, D., Dang, S., Gupta, S., dan Gabrani, R. (2016). *Escherichia coli* Biofilm: Development And Therapeutic Strategies. *Journal of Applied Microbiology*, 121(2), 309–319.

- Tao, H., Wang, J., Li, L., Zhang, H.-Z., Chen, M.-P., dan Li, L. (2017). Incidence and Antimicrobial Sensitivity Profiles Of Normal Conjunctiva Bacterial Flora In The Central Area Of China: A Hospital-Based Study. *Frontiers in Physiology*, 8, 363. <https://doi.org/10.3389/fphys.2017.00363>
- Tran, P. T., Antonelli, P. J., Hincapie-Castillo, J. M., dan Winterstein, A. G. (2021). Association of US Food and Drug Administration Removal Of Indications For Use Of Oral Quinolones With Prescribing Trends. *JAMA Internal Medicine*, 181(6), 808–816.
- Türkel, İ., Yıldırım, T., Yazgan, B., Bilgin, M., dan Başbulut, E. (2018). Relationship Between Antibiotic Resistance, Efflux Pumps, And Biofilm Formation In Extended-Spectrum B-Lactamase Producing *Klebsiella pneumoniae*. *Journal of Chemotherapy*, 30(6–8), 354–363.
- Vázquez-López, R., Solano-Gálvez, S. G., Juárez Vignon-Whaley, J. J., Abello Vaamonde, J. A., Padró Alonzo, L. A., Rivera Reséndiz, A., Muleiro Álvarez, M., Vega López, E. N., Franyuti-Kelly, G., dan Álvarez-Hernández, D. A. (2020). *Acinetobacter baumannii* Resistance: A Real Challenge For Clinicians. *Antibiotics*, 9(4), 205.
- Ventola, C. L. (2015). The Antibiotic Resistance Crisis: Part 1: Causes And Threats. *Pharmacy and Therapeutics*, 40(4), 277.
- Versporten, A., Zarb, P., Caniaux, I., Gros, M. F., Drapier, N., Miller, M., Jarlier, V., Nathwani, D., Goossens, H., the Global-PPS network. (2018). Antimicrobial Consumption And Resistance In Adult Hospital Inpatients In 53 Countries: Results Of An Internet-Based Global Point Prevalence Survey. *The Lancet Global Health*, 6(6), e619–e629. [https://doi.org/10.1016/S2214-109X\(18\)30186-4](https://doi.org/10.1016/S2214-109X(18)30186-4)
- World Health Organization. (2016). *World Health Statistics 2016: Monitoring Health For The Sdgs Sustainable Development Goals*. World Health Organization.
- World Health Organization. (2017). *WHO Publishes List Of Bacteria For Which New Antibiotics Are Urgently Needed*. <https://www.who.int/news/item/27-02-2017-who-publishes-list-of-bacteria-for-which-new-antibiotics-are-urgently-needed>
- World Health Organization. (2018). *WHO Report on Surveillance of Antibiotic Consumption*. World Health Organization
- World Health Organization. (2019). *Critically Important Antimicrobials For Human Medicine*. World Health Organization
- Yang, P., Chen, Y., Jiang, S., Shen, P., Lu, X., dan Xiao, Y. (2018). Association between Antibiotic Consumption And The Rate Of Carbapenem-Resistant Gram-Negative Bacteria From China Based On 153 Tertiary Hospitals Data In 2014. *Antimicrobial Resistance & Infection Control*, 7(1), 1–7.
- Zhu, Y., Huang, W. E., dan Yang, Q. (2022). Clinical Perspective Of Antimicrobial Resistance In Bacteria. *Infection and Drug Resistance*, 735–746.
- Ziglam, H., Elahmer, O., Amri, S., Shareef, F., Grera, A., Labeeb, M., dan Zorgani, A. (2012). Antimicrobial Resistance Patterns Among *Acinetobacter baumannii* Isolated From Burn Intensive Care Unit In Tripoli, Libya. *International Arabic Journal of Antimicrobial Agents*, 2(3), 1–5. <https://doi.org/10.3823/716>



Hubungan Kepatuhan Minum Obat terhadap HbA1C dan Kualitas Hidup Pasien Diabetes di RSI Purwodadi

Adi Fahmi Anshari^{1*}, Burhannudin Ichsan² dan Zakky Cholisoh¹

¹Program Studi Magister Farmasi, Sekolah Pascasarjana, Universitas Muhammadiyah Surakarta, Jl. Ahmad Yani, Pabelan Kartasura, Surakarta, Indonesia, 57102

²Ilmu Kesehatan Masyarakat, Fakultas Kedokteran, Universitas Muhammadiyah Surakarta, Jl. Ahmad Yani, Pabelan Kartasura, Surakarta, Indonesia, 57102

*email korespondensi: aansharyfarmasi@gmail.com

Diterima 14 Mei 2023, Disetujui 21 Agustus 2023, Dipublikasi 15 November 2023

Abstrak: Diabetes mellitus merupakan penyakit kronik yang ditandai oleh hiperglikemia. Kepatuhan minum obat pasien diabetes mellitus berpengaruh terhadap *outcome* klinik dan kualitas hidup mereka. Tujuan penelitian ini adalah untuk mengetahui hubungan antara kepatuhan terhadap HbA1C dan kualitas hidup pasien diabetes. Penelitian memiliki desain *crossectional study* dengan melibatkan pasien diabetes RSI Purwodadi sebagai sampel. Data diambil menggunakan kuesioner ProMAS untuk kepatuhan dan EQ-5D-5L untuk kualitas hidup. Pengambilan dilakukan pada Maret-April 2023. Sampel yang memenuhi kriteria inklusi yaitu pasien terdiagnosa minimal selama 2 tahun, rutin menggunakan antidiabetes oral dan terdaftar sebagai peserta BPJS. Jumlah responden yang terlibat dalam penelitian sebanyak 79 orang yang didominasi perempuan (72%). Uji *Chi-Square* tidak terdapat hubungan antara profil responden dengan kepatuhan ($p > 0,05$). Kepatuhan terhadap HbA1C dan kualitas hidup memiliki hubungan yang signifikan ($p < 0,05$). Uji korelasi *Spearman rho* menunjukkan bahwa tingkat hubungan memiliki kekuatan sedang ($> 0,5$). Kepatuhan terhadap HbA1C dan kualitas hidup pasien diabetes mellitus memiliki hubungan yang signifikan.

Kata kunci: Diabetes; EQ-5D-5L; kepatuhan; kualitas hidup; ProMAS

Abstract: The Relationship of Drug Compliance with HbA1C and Quality of Life on Diabetic Patients at Purwodadi Islamic Health Care. Diabetes mellitus is a chronic disease characterized by hyperglycemia. Compliance with taking medication in diabetes patients affects clinical outcomes and quality of life of patients. The purpose of this study was to determine the relationship between adherence to HbA1C and quality of life of diabetic patients. This research has a cross-sectional study design involving diabetes patients at RSI Purwodadi as a sample. Data were collected using the ProMAS questionnaire for adherence and the EQ-5D-5L for quality of life. Sampling was carried out in March-April 2023. Samples that met the inclusion criteria were patients diagnosed for at least 2 years, routinely using oral anti-diabetics and registered as BPJS participants. The number of respondents involved in the study was 79 people who were dominated by women (72%). Based on the *Chi square* test, there was no significant relationship between the respondent's profile and adherence ($p > 0.05$). There was a relationship between adherence to HbA1C and quality of life which has a significant value ($p < 0.05$). The Spearman rho correlation test showed that the relationship level had moderate strength (> 0.5). There was a significant relationship between adherence to HbA1C and quality of life of diabetic patients.

Keywords: Diabetes; EQ-5D-5L; compliance; quality of life; ProMAS

1. Pendahuluan

Diabetes mellitus merupakan gangguan metabolik yang ditandai dengan peningkatan gula

darah. Data International Diabetes Federation (IDF) tahun 2021 bahwa penderita diabetes mellitus di dunia diperkirakan sebanyak 537 juta (usia 20-79 tahun) (Chantzaras dan Yfantopoulos, 2022). Data penderita diabetes mellitus di Indonesia berdasarkan hasil Riskesdas tahun 2018 untuk usia di atas 15 tahun adalah sebesar 2% (Kemenkes RI, 2018). Jumlah angka kematian akibat diabetes mellitus pun akan terus bertambah seiring dengan bertambahnya jumlah penderita (Abebaw *et al.*, 2016).

Penderita diabetes mellitus berisiko besar mengalami komplikasi serius baik makrovaskular maupun mikrovaskular. Timbulnya komplikasi ini dapat memperparah kondisi pasien dan kualitas hidup pasien. Penyakit kronis seperti diabetes berpengaruh pada psikologis dan rasa nyaman pasien (Hasanah *et al.*, 2022). Target pencapaian pengobatan diabetes mellitus salah satunya adalah nilai HbA1C yang terkontrol (Pratiwi & Widayati, 2021). Keberhasilan terapi dapat dipengaruhi beberapa faktor di antaranya adalah kepatuhan pasien (Puspitasari, 2012). Kepatuhan pasien diabetes mellitus dapat diganggu oleh beberapa pantangan dan faktor lingkungan. Pasien mungkin lupa terhadap instruksi pengobatan atau tidak mematuhi tujuan terapi (Baharudin *et al.*, 2021).

Faktor ketidakpatuhan menjadi penyebab terbesar tidak tercapainya target terapi karena beberapa alasan yaitu regimen yang terlalu kompleks atau adanya polifarmasi, efek samping obat dan alasan lain seperti pasien merasa bosan menggunakan obat. *Outcome* klinik yang tidak tercapai berdampak pada perburukan kondisi termasuk komplikasi dan kualitas hidup pasien (Evans *et al.*, 2022). Kualitas hidup merupakan seluruh aspek yang dapat mempengaruhi kehidupan. Diabetes mellitus merupakan salah satu penyakit kronis yang dapat mengganggu pola kehidupan pasien baik secara fisik maupun psikologis. Keberhasilan terapi menjadi aspek penting untuk meningkatkan kualitas hidup penderita penyakit kronis seperti diabetes mellitus. Kepatuhan menjadi salah satu pilar dalam memperbaiki atau mempertahankan kualitas hidup (Ubaidillah dan Qolifah, 2019). Semakin tinggi tingkat kepatuhan minum obat menunjukkan hasil yang semakin baik pada kualitas hidup pasien (Naufanesa *et al.*, 2020). Tujuan penelitian ini adalah untuk mengetahui hubungan antara kepatuhan terhadap HbA1C dan kualitas hidup pasien diabetes mellitus. Seluruh variabel dianalisis untuk mencari hubungan dan kekuatan hubungan antar variabel. Hal tersebut menjadi faktor yang membedakan penelitian ini dengan penelitian sebelumnya.

2. Bahan dan Metode

2.1. Persetujuan etik

Persetujuan etik penelitian telah diberikan oleh Komisi Etik Penelitian Kesehatan RSUD Dr. Moewardi dengan Nomor 106/I/HREC/2023 pada Tanggal 31 Januari 2023.

2.2. Instrumen

Data diambil menggunakan 2 kuesioner yaitu *Probabilistic Medication Adherence Scale* (ProMAS) untuk kuesioner kepatuhan dan EQ-5D-5L untuk mengukur kualitas hidup. Kuesioner ProMAS telah divalidasi oleh Kleppe *et al.*, (2015) memiliki 18 pertanyaan dengan nilai 0 menjadi skor terendah dan 18 menjadi skor maksimal atau 1 poin untuk setiap pertanyaan (Kleppe *et al.*, 2015). Kategori penilaian yaitu tingkat kepatuhan rendah (nilai 0-9) dan kepatuhan tinggi (nilai 10-18). Kuesioner Kualitas Hidup EQ-5D-5L terdiri dari 5 dimensi dan dari masing-masing dimensi tersebut terdapat 5 level yang akan dipilih oleh pasien. Kuesioner dikembangkan oleh *EuroQol* Grup dan telah diuji validasi dan reabilitas (Koh *et al.*, 2016). Dimensi yang dimuat dalam kuesioner EQ-5D-5L yaitu mobilitas (*mobility*), perawatan diri (*self care*), aktivitas sehari-hari (*usual activities*), ketidaknyamanan (*pain/discomfort*), dan kecemasan/depresi (*anxiety/depression*). Level dari tiap dimensi meliputi, 1: tidak mengganggu, level 2: sedikit mengganggu, level 3: cukup mengganggu, level 4: sangat mengganggu dan level 5: sangat amat mengganggu.

2.3. Metode

Penelitian ini berjenis observasional menggunakan pendekatan *Cross sectional study*. Penelitian dilaksanakan di instalasi rawat jalan RSI Purwodadi. Pengambilan data dilaksanakan pada bulan Maret-April 2023. Populasi dan sampel pada penelitian ini adalah pasien diabetes mellitus yang sedang melaksanakan kontrol rutin. Kriteria inklusi penelitian antara lain pasien diabetes mellitus yang terdaftar di RSI Purwodadi (memiliki nomor RM), pasien terdiagnosa minimal selama 2 tahun, rutin menggunakan antidiabetes oral dan terdaftar sebagai peserta BPJS. Kriteria eksklusi penelitian yaitu pasien yang sulit berkomunikasi dan memiliki data RM tidak lengkap.

Variabel bebas penelitian berupa kepatuhan minum obat dan HbA1C serta kualitas hidup sebagai variabel terikat. Data profil responden juga dianalisis untuk melihat hubungan dari kepatuhan terhadap HbA1C dan kualitas hidup. Data identitas dan HbA1C diambil melalui wawancara dan rekam medis pasien. Data dianalisis secara bivariat dan univariat untuk melihat hubungan dan keeratan hubungan antar variabel. Uji normalitas data numerik dilakukan dengan uji *Kolmogorov-Smirnov*. Analisis korelasi antara kepatuhan terhadap kadar HbA1C dan kualitas hidup pasien menggunakan *pearson* jika data terdistribusi normal dan menggunakan *Spreaman rho* jika data tidak terdistribusi normal. Profil responden juga dianalisis menggunakan *chi square* terhadap kepatuhan untuk melihat perbedaan setiap kelompok.

3. Hasil dan Pembahasan

3.1. Profil responden

Responden yang memenuhi kriteria penelitian ini sebanyak 79 responden. Responden yang ikut dalam penelitian ini didominasi perempuan dengan jumlah 72% (57 orang). Hasil ini serupa dengan data dari Kementerian Kesehatan RI yang menyebutkan bahwa prevalensi diabetes pada perempuan lebih besar dibandingkan laki-laki yaitu 7,7% berbanding 5,6% (Kemenkes RI, 2013). Penelitian Puspitasari (2022) dan sebagian besar penelitian sebelumnya juga menemukan bahwa perempuan lebih dominan dari laki-laki dalam kasus diabetes mellitus (Puspitasari, 2022).

Tabel 1. Data responden pasien diabetes mellitus yang sedang melaksanakan kontrol rutin di RSI Purwodadi.

Karakteristik	Jumlah Subjek (n=79)	Persentase (%)
Jenis Kelamin		
Laki-laki	22	28
Perempuan	57	72
Usia		
< 60 tahun	47	59,5
≥ 60 tahun	32	40,5
Status Pekerjaan		
Bekerja	45	57
Tidak Bekerja	34	43
Tingkat Pendidikan		
Tingkat Pertama (Tidak sekolah & SD)	12	15
Tingkat Menengah (SMP & SMA)	57	72
Tingkat Atas (Kuliah)	10	13
Pendapatan		
< 2 Juta	31	39
≥ 2 Juta	48	61
Lama Terdiagnosis DM tipe 2		
≤ 3 Tahun	22	27,8
> 3 Tahun	57	72,2
Jumlah Obat		
≤ 3 Obat	23	29,1
> 3 Obat	56	70,9

Prevalensi diabetes lebih tinggi pada perempuan dapat dipicu beberapa penyebab diantaranya kurangnya aktivitas, perbedaan gaya hidup dan hormonal seperti diabetes gestasional. Selain itu, pada perempuan *postmonopause* secara endogen keseimbangan testosteron dan estradiol berhubungan dengan kejadian diabetes tipe II (Hasina *et al.*, 2014). Faktor lain adalah gaya hidup dalam mengonsumsi makanan tinggi gula. Banyaknya makanan dan minuman siap saji tinggi gula menyebabkan asupan gula harian seseorang tidak terkontrol. Anjuran asupan gula maksimal menurut Kementerian Kesehatan adalah sebanyak 4 sendok takar sedangkan menurut WHO adalah maksimal 10% dari kebutuhan energi harian. Konsumsi gula berlebih sebanyak 37,5gram (150 kalori) setiap hari meningkatkan resiko diabetes sebesar 1,1%

(Loanda *et al.*, 2016).

Responden pada penelitian ini didominasi oleh usia dewasa (kurang dari 60 tahun) yaitu 59,5% atau 47 orang. Sedangkan usia lanjut berjumlah 32 orang (40,5%). Usia paling muda penderita diabetes dalam penelitian adalah 28 tahun. Hasil penelitian ini menunjukkan bahwa kejadian diabetes mellitus saat ini sudah semakin mengkhawatirkan karena banyak terjadi sebelum usia lansia bahkan dibawah usia 30 tahun. Peningkatan usia juga menyebabkan perubahan fungsi pankreas yang mulai menurun dalam mensekresikan insulin (Ubaidillah dan Qolifah, 2019). Sebanyak 45 orang (57%) responden masih aktif bekerja baik sebagai sopir, petani, pegawai maupun wiraswasta. Sebanyak 72% responden memiliki tingkat pendidikan menengah yaitu SMP dan SMA. Pendidikan menunjang status kesehatan seseorang melalui gaya hidup yang lebih sehat (Firdiawan *et al.*, 2021).

Frekuensi terbanyak dari kategori pendapatan terdapat pada golongan 1-2 juta dan 2-3 juta yaitu sebesar 38% dan 48%. Pendapatan berhubungan terhadap kondisi kesehatan karena kepedulian terhadap kondisi kesehatan. Kesadaran terhadap kesehatan yang rendah di dasari oleh kurangnya biaya untuk pemeriksaan rutin (Matusevic *et al.*, 2022). Kategori yang paling banyak terletak pada lama diagnosa 3-6 tahun sebanyak 64,5% dan lebih dari 6 tahun sebanyak 33%. Hasil ini sesuai dengan penelitian sebelumnya bahwa pasien diabetes mellitus dengan lama diagnosis yang lama masih patuh terhadap instruksi pengobatan dan peduli terhadap kondisi kesehatan mereka (Sendekie *et al.*, 2022).

Jumlah terbanyak berada pada kategori 3 sampai 4 obat yang dikonsumsi pasien yaitu sebanyak 55,5% dan lebih dari 4 obat yaitu sebanyak 34,5%. Sebagian besar pasien telah memiliki penyakit lain maupun komplikasi akibat diabetes seperti diabetes. Selain komplikasi, obat yang dapat diminum pasien berupa vitamin B akibat timbulnya rasa kesemutan karena terganggunya aliran darah (Mutmainah *et al.*, 2020). Sebanyak 76% responden memiliki kadar HbA1C tidak terkontrol. Hasil ini menunjukkan bahwa sebagian besar responden belum menjalankan instruksi terapi dengan baik. Selain itu, faktor aktivitas juga mempengaruhi kadar HbA1C (Haganes *et al.*, 2022).

3.2. Profil kepatuhan

Kategori penilaian yaitu tingkat kepatuhan rendah (nilai 0-9) dan kepatuhan tinggi (nilai 10-18). Nilai terbanyak berada pada kategori tinggi (10-18) yaitu sebanyak 82,3%. Hasil ini menunjukkan bahwa responden telah memiliki skor kepatuhan yang baik dengan skor rata-rata 12,2. Kuesioner ProMAS telah di uji menggunakan metode RASCH, yang menunjukan bahwa kuesioner ini dapat menggambarkan nilai kepatuhan dengan reliabilitas yang baik (Kleppe *et al.*, 2015)

Pertanyaan sejumlah 5 pertanyaan yang memiliki skor rendah kurang dari 40 orang yaitu pertanyaan nomor 1 dimana responden mengaku pernah lupa meminum obat (34 responden) dan nomor 8 setidaknya bulan lalu pernah lupa meminum obat (24 responden). Pertanyaan lain yaitu nomor 4 dan nomor 10 yaitu pasien pernah 1 kali tidak meminum obat (38%) dan kadang-kadang minum obat pada waktu berbeda (38 responden). Pertanyaan lain yaitu nomor 6 dimana pasien mengaku tidak meminum obat dengan waktu yang sama persis setiap hari (39 responden). Terdapat pertanyaan yang memiliki skor sempurna yaitu pertanyaan nomor 16 dan 18 dimana seluruh responden mengaku selalu meminum obat setiap hari dan minum sesuai dengan jumlah obat yang diresepkan dokter tanpa menambah atau mengurangi obat.

3.3. Profil kualitas hidup

Hasil pengukuran utilitas secara umum memiliki nilai tidak mengganggu dan sedikit mengganggu atau level 1 dan 2. Skor rata-rata 5 dimensi pada level 1 yaitu sebesar 52,14% dan level 2 yaitu 39,44%. Hasil ini menggambarkan bahwa separuh responden sepakat bahwa diabetes memiliki level tidak mengganggu. Terdapat 20 orang yang menyatakan diabetes pada level cukup mengganggu (level 3) untuk dimensi ketidaknyamanan (*pain/discomfort*). Terdapat 7 orang yang mengaku diabetes cukup mengganggu dan 2 orang yang merasa sangat pada dimensi *mobility*. Salah satu penyebab masalah pada dimensi *mobility* adalah usia pasien diabetes yang juga menginjak usia lansia. Selain itu, rasa tidak nyaman juga disebabkan gangguan metabolisme dan aliran darah tubuh akibat diabetes. Hasil ini sama dengan dengan penelitian sebelumnya bahwa bahwa diabetes melitus dapat mempengaruhi dimensi *mobility*, *self care*, *usual activity* serta *pain/discomfort* namun sebagian besar pasien tidak mengalami masalah pada dimensi *anxiety/depression* (Abebaw *et al.*, 2016).

Tabel 2. Dimensi kualitas hidup pasien diabetes mellitus yang sedang melaksanakan kontrol rutin di RSI Purwodadi.

Dimensi	Level n (%)				
	1	2	3	4	5
<i>Mobility</i>	37 (46,8)	33 (41,7)	7 (8,9)	2 (2,6)	0
<i>Self Care</i>	51 (64,5)	26 (32,9)	2 (2,6)	0	0
<i>Usual Activity</i>	47 (59,5)	30 (37,9)	2 (2,6)	0	0
<i>Pain/ Discomfort</i>	25 (31,6)	34 (43)	20 (25,4)	0	0
<i>Anxiety/ Depression</i>	46 (58,3)	33 (41,7)	0	0	0
Rata-Rata	41,2 (52,14)	31,2 (39,44)	6,2 (7,9)	2 (2,6)	0

3.4. Hubungan profil responden terhadap kepatuhan minum obat

Karakteristik responden terhadap tingkat kepatuhan pasien baik dari jenis kelamin, usia, status pekerjaan, status pendidikan dan lama diagnosa secara umum tidak terdapat hubungan signifikan. Terdapat nilai signifikan pada kelompok jumlah obat yang diminum. Jika ditinjau dari nilai rerata terdapat perbedaan disetiap kelompok. Beberapa penelitian melaporkan bahwa

social demografi dan kebiasaan menjadi faktor yang mempengaruhi kepatuhan meskipun tidak signifikan (Murwanashyaka *et al.*, 2022). Faktor lain yang dapat mempengaruhi sulitnya mengontrol HbA1C adalah Indeks Masa Tubuh (IMT) berlebih dan riwayat keluarga. Namun kepatuhan terapi menjadi kunci dalam mencegah progresifitas diabetes, mencegah komplikasi dan menurunkan mortalitas (Saudi *et al.*, 2022).

Faktor yang paling banyak mempengaruhi tingkat kepatuhan pada penelitian ini adalah terkait waktu minum obat dan lupa minum obat. Banyak responden yang mengaku sering lupa minum obat dan minum obat pada waktu yang berbeda setiap harinya. Berubahnya waktu minum obat juga dapat beresiko mengalami efek samping berupa hipoglikemi. Kejadian efek samping dapat berdampak pada persepsi pasien terhadap pengobatan yang mempengaruhi kepatuhan. Edukasi oleh tenaga kesehatan dan farmasis serta manajemen pengobatan yang efektif merupakan hal yang berpengaruh terhadap kontrol HbA1C (Al Assaf *et al.*, 2022).

Tabel 3. Hubungan profil responden dengan kepatuhan pasien diabetes mellitus yang sedang melaksanakan kontrol rutin di RSI Purwodadi.

Karakteristik	Kepatuhan Pasien		p value
	Rendah (0-9) (%)	Tinggi (10-18) (%)	
Jenis Kelamin			
Perempuan (57)	9 (15,7)	48 (84,3)	0,469
Laki-laki (22)	5 (22,7)	17 (77,3)	
Usia			
< 60 tahun (47)	10 (21,3)	37 (78,7)	0.316
≥ 60 tahun (32)	4 (12,5)	28 (87,5)	
Status Pekerjaan			
Bekerja (45)	6 (20)	39 (80)	0,240
Tidak Bekerja (34)	8 (23,5)	26 (76,5)	
Tingkat Pendidikan			
Tingkat Pertama (Tidak sekolah &SD) (12)	1 (16,6)	11 (83,4)	0,823
Tingkat Menengah (SMP & SMA) (57)	13 (15,7)	44 (84,3)	
Tingkat Atas (Kuliah) (10)	3 (30)	7 (70)	
Penghasilan			
< 2 Juta (31)	3 (9,6)	28 (90,4)	0,132
≥2Juta (48)	11 (22,9)	37 (47,6)	
Lama Terdiagnosa			
≤ 3 Tahun (20)	6 (23,3)	16 (72,7)	0,823
> 3 Tahun (59)	40 (70,2)	17 (29,8)	
Jumlah Obat			
≤ 3 Obat (24)	3 (13)	20 (87)	0,044*
> 3 Obat (55)	20 (35,7)	36 (64,3)	

Faktor lain yang dapat mempengaruhi kepatuhan adalah pasien tidak melakukan pengecekan gula darah secara mandiri. Pasien rutin melakukan kontrol gula darah ketika obat habis atau satu kali dalam sebulan. Pemeriksaan gula darah sebaiknya rutin dilaksanakan untuk mencegah komplikasi terutama glukosa puasa (Eze *et al.*, 2022). Edukasi tentang faktor resiko

secara personal untuk mendukung kepatuhan dalam terapi terbukti berhasil. Intervensi yang dapat dilakukan apoteker diantaranya adalah menyederhanakan regimen minum obat agar pasien lebih mudah dalam menggunakan obat (Haskani *et al.*, 2022).

3.5. Hubungan profil responden terhadap kualitas hidup

Hubungan karakteristik responden dengan kualitas hidup tidak signifikan antar kelompok. Beberapa penelitian menemukan hasil yang berbeda seperti penelitian McCaffrey *et al.*, (2016) menjelaskan bahwa terhadap kualitas hidup pada laki-laki lebih baik karena memiliki kehidupan sosial yang lebih baik dan aktivitas fisik yang lebih banyak sehingga menyebabkan kualitas hidup pasien meningkat. Perbedaan hasil dapat disebabkan karena jumlah responden perempuan yang lebih dominan sehingga memiliki rerata yang lebih baik.

Tabel 4. Hubungan profil responden dengan kualitas hidup pasien diabetes mellitus yang sedang melaksanakan kontrol rutin di RSI Purwodadi.

Karakteristik	Kualitas Hidup		p value
	Baik (Nilai 5-9) (%)	Kurang Baik (Nilai ≥ 10) (%)	
Jenis Kelamin			
Perempuan (57)	43 (75,4)	14 (24,6)	0,545
Laki-laki (22)	18 (81,8)	4 (18,2)	
Usia			
< 60 tahun (47)	36 (76,6)	11 (23,4)	0.874
≥ 60 tahun (32)	25 (78,1)	7 (21,9)	
Status Pekerjaan			
Bekerja (45)	36 (76,5)	9 (23,5)	0,497
Tidak Bekerja (34)	25 (73,5)	9 (26,5)	
Tingkat Pendidikan			
Tingkat Pertama (Tidak sekolah &SD) (12)	8 (66,6)	4 (33,4)	0,430
Tingkat Menengah (SMP & SMA) (57)	44 (77,2)	13 (22,8)	
Tingkat Atas (Kuliah) (10)	9 (90)	1 (10)	
Penghasilan			
< 2 Juta (31)	21 (67,7)	10 (32,3)	0,107
≥ 2 Juta (48)	40 (83,3)	8 (16,7)	
Lama Terdiagnosa			
≤ 3 Tahun (20)	16 (72,7)	6 (23,3)	0,555
> 3 Tahun (59)	45 (76,3)	12 (23,7)	
Jumlah Obat			
≤ 3 Obat (24)	18 (75)	5 (25)	0,887
> 3 Obat (55)	43 (78,2)	13 (21,8)	

3.6. Hubungan kepatuhan terhadap HbA1C pasien diabetes mellitus

Hasil pengukuran kepatuhan pada kelompok dengan kadar HbA1C terkontrol sebagian besar memiliki tingkat kepatuhan tinggi (57,9%) sedangkan pada kelompok tidak terkontrol separuh responden berada pada kategori sedang-tinggi. Nilai rerata kedua kelompok juga cukup berbeda dimana kelompok terkontrol memiliki rerata 14,3 dan tidak terkontrol 11,5. Hasil uji korelasi menunjukkan nilai signifikan ($p < 0,05$) dengan kekuatan korelasi sebesar -0,578 yang

termasuk kategori sedang. Hasil ini menunjukkan bahwa kepatuhan secara signifikan berpengaruh terhadap hasil terapi yaitu nilai HbA1C. Dimana semakin patuh pasien dalam melakukan pengobatan maka semakin rendah nilai HbA1C.

Tabel 5. Hubungan kepatuhan pasien diabetes mellitus yang sedang melaksanakan kontrol rutin di RSI Purwodadi terhadap HbA1C.

HbA1C	n (%)	Kepatuhan		r value	p value
		Rendah (0-9) (%)	Tinggi (10-18) (%)		
Terkontrol (< 6,5%)	19 (24,1)	1 (5,3)	18 (94,7)	< 0,001	-0,578*
Tidak Terkontrol (≥ 6,5%)	60 (75,9)	13 (21,6)	47 (78,4)		

Nilai kekuatan korelasi sebesar 0,578 yang termasuk dalam kategori sedang dengan maksud bahwa kepatuhan bukan satu-satunya faktor yang dapat mempengaruhi kadar HbA1C. Nilai kepatuhan yang termasuk dalam kuesioner ini adalah kepatuhan dalam minum obat. Faktor lain yang dapat mempengaruhi *outcome* klinik antara lain adalah gaya hidup. Faktor lain yang dapat mempengaruhi sulitnya mengontrol HbA1C adalah Indeks Masa Tubuh (IMT) berlebih dan riwayat keluarga. Namun kepatuhan terapi menjadi kunci dalam mencegah progresifitas diabetes, mencegah komplikasi dan menurunkan mortalitas (Saudi *et al.*, 2022).

3.7. Hubungan kepatuhan terhadap kualitas hidup pasien diabetes mellitus

Uji korelasi dilakukan pada variabel kepatuhan terhadap kualitas hidup responden. Hasil analisis kepatuhan secara signifikan berhubungan dengan kualitas hidup ($p < 0,05$). Hasil uji keeratan korelasi menunjukkan nilai -0,607 yang termasuk dalam korelasi sedang. Hasil ini sejalan dengan penelitian Fitriani *et al.*, (2022) yang menemukan bahwa terdapat hubungan yang signifikan pada kepatuhan minum obat terhadap kualitas hidup pasien. Kepatuhan dalam terapi maupun minum obat akan berdampak pada banyak hal diantaranya mencegah komplikasi, menghilangkan gejala diabetes yang timbul seperti terlalu sering buang air kecil (poliuri) terutama malam hari yang dapat mengganggu kualitas tidur seseorang (Fitriani *et al.*, 2022).

Tabel 6. Hubungan kepatuhan pasien diabetes mellitus yang sedang melaksanakan kontrol rutin di RSI Purwodadi terhadap HbA1C.

Kualitas Hidup	n (%)	Kepatuhan		r value	p value
		Rendah (0-9) (%)	Tinggi (10-18) (%)		
Baik (0-9%)	62(78,5)	8(13,3)	18(86,7)	<0,001	-0,607*
Kurang baik (≥10)	17(21,5)	6(35,3)	47(64,7)		

Kepatuhan yang tinggi menyebabkan gejala yang mengganggu akan menurun dan *outcome* klinik membaik. Kedua hal tersebut akan memperbaiki kualitas hidup pasien (Chaidir, 2018). Dimensi anxietas/depresi pada kualitas hidup sebanyak 41,7% responden (tabel 2) menjelaskan sedikit mengganggu. Aspek kecemasan berpengaruh terhadap kepatuhan terapi. Hasil ini ditemukan pada penelitian Yang dkk (2023) menjelaskan bahwa faktor depresi

berhubungan dengan kepatuhan dalam meminum obat. Faktor emosi pasien mempengaruhi faktor pertanyaan tentang apakah mereka pernah lupa minum obat dan pernah lupa membawa obat saat bepergian. Temuan tersebut menyarankan untuk melakukan pencegahan dini terhadap pasien diabetes dan memberikan anti-depresan jika dibutuhkan (Yang et al., 2023).

Kualitas hidup merupakan aspek yang dapat dinilai untuk melihat keberhasilan terapi. Secara umum hubungan karakteristik responden dengan utilitas atau kualitas hidup tidak signifikan antar kelompok. Faktor jumlah obat dan kadar HbA1C merupakan 2 faktor yang signifikan berhubungan dengan utilitas dengan tingkat kekuatan lemah. Sedangkan faktor kepatuhan memiliki nilai signifikan dengan kekuatan sedang. Hasil yang sama ditemukan pada penelitian Chantzaras dan Yfantopoulos (2022) yang menjelaskan bahwa kepatuhan berhubungan erat dengan kualitas hidup terutama pada dimensi ketidaknyamanan, selfcare dan aktivitas. Terdapat dua alasan yang mendukung hubungan positif kepatuhan dengan kualitas hidup yaitu bahwa manfaat penuh akan dicapai jika pasien patuh terhadap regimen pengobatan. Kepatuhan yang tinggi menyebabkan gejala yang mengganggu akan menurun dan *outcome* klinik membaik. Kedua hal tersebut akan memperbaiki kualitas hidup pasien (Chantzaras dan Yfantopoulos, 2022).

4. Kesimpulan

Kesimpulan dari penelitian ini adalah terdapat hubungan yang signifikan antara tingkat kepatuhan dan *outcome* terapi berupa HbA1C dengan *p value* sebesar 0,000 ($p < 0,05$) dan *r value* -0,578 (kekuatan sedang). Terdapat hubungan yang signifikan antara kepatuhan terhadap kualitas hidup/utilitas pasien dengan *p value* sebesar 0,000 ($p < 0,05$) dan *r value* -0,607 (kekuatan sedang). Keterbatasan penelitian ini adalah jumlah responden yang belum mencapai 100 responden sehingga penelitian sejenis diharapkan dapat menambah jumlah responden. Perlu dilakukan analisis pada fasilitas kesehatan lain seperti Puskesmas maupun Klinik.

Ucapan Terimakasih

Terimakasih disampaikan kepada Universitas Muhammadiyah Surakarta dan RSI Purwodadi yang telah mendukung penuh kegiatan penelitian ini.

Deklarasi Konflik Kepentingan

Para penulis mendeklarasikan bahwa penelitian ini tidak memiliki konflik kepentingan terhadap pihak manapun

Daftar Pustaka

- Abebaw, M., Messele, A., Hailu, M., and Zewdu, F. (2016). Adherence and Associated Factors towards Antidiabetic Medication among Type II Diabetic Patients on Follow-Up at University of Gondar Hospital, Northwest Ethiopia. *Advances in Nursing*, 2016: pp.1–7. 10.1155/2016/8579157.
- Al Assaf, S., Zelko, R., dan Hanco, B. (2022). The Effect of Interventions Led by Community

- Pharmacists in Primary Care for Adults with Type 2 Diabetes Mellitus on Therapeutic Adherence and HbA1c Levels: A Systematic Review. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, 19(10): pp.6188. 10.3390/ijerph19106188.
- Baharudin, A., Ambak, R., Othman, F., Michael, V., Cheong, S.M., Mohd. Zaki, N.A., Abdul Aziz, N.S., Mohd. Sallehuddin, S., Ganapathy, S.S., Palaniveloo, L., dan He, F.J. (2021). Knowledge, Attitude And Behaviour On Salt Intake and Its Association With Hypertension in The Malaysian Population: Findings from MyCoSS (Malaysian Community Salt Survey). *Journal of Health, Population and Nutrition*, 40(S1): pp.6. 10.1186/s41043-021-00235-0.
- Chaidir, R. (2018). Hubungan Kepatuhan Diet Dengan Kualitas Hidup Pada Penderita Diabetes Melitus. , (2).
- Chantzaras, A. dan Yfantopoulos, J. (2022). Association Between Medication Adherence and Health-Related Quality Of Life Of Patients With Diabetes. *Hormones*, 21(4): pp.691–705. 10.1007/s42000-022-00400-y.
- Evans, M., Engberg, S., Faurby, M., Fernandes, J.D.D.R., Hudson, P., dan Polonsky, W. (2022). Adherence to and Persistence With Antidiabetic Medications And Associations With Clinical And Economic Outcomes in People With Type 2 Diabetes Mellitus: A Systematic Literature Review. *Diabetes, Obesity and Metabolism*, 24(3): pp.377–390. 10.1111/dom.14603.
- Eze, U.I.H., Akhumi, T.F., Iheanacho, C.O., dan Saka, S.A. (2022). Drug Therapy and Medication Adherence In Type 2 Diabetes In A Care Facility: A Cross Sectional Survey. *Exploratory Research in Clinical and Social Pharmacy*, 8: pp.100200. 10.1016/j.rcsop.2022.100200.
- Firdiawan, A., Andayani, T.M., dan Kristina, S.A. (2021). Hubungan Kepatuhan Pengobatan Terhadap Outcome Klinik Pasien Diabetes Melitus Tipe 2 dengan Medication Adherence Rating Scale-5 (MARS-5). *Majalah Farmaseutik*, 17(1): pp.22. 10.22146/farmaseutik.v17i1.48053.
- Fitriani, S., Noormartany, dan Mauludin, A. (2022). Hubungan Kepatuhan Konsumsi Obat Antidiabetik dengan Kualitas Hidup Pasien Diabetes Melitus Tipe 2 di Kabupaten Garut. *Bandung Conference Series: Medical Science*, 2(1). 10.29313/bcsms.v2i1.754.
- Haganes, K.L., Silva, C.P., Eyjólfssdóttir, S.K., Steen, S., Grindberg, M., Lydersen, S., Hawley, J.A., dan Moholdt, T. (2022). Time-Restricted Eating And Exercise Training Improve HbA1c and Body Composition in Women With Overweight/Obesity: A Randomized Controlled Trial. *Cell Metabolism*, 34(10): pp.1457-1471.e4. 10.1016/j.cmet.2022.09.003.
- Hasanah, L., Ariyani, H., dan Hartanto, D. (2022). Hubungan Kualitas Hidup Pasien Diabetes Melitus Tipe 2 Dengan Kepatuhan Minum Obat di RSUD Ulin Banjarmasin. *JCPS (Journal of Current Pharmaceutical Sciences)*, 6(1), 581-589.
- Hasina, R., Probosuseno, P., dan Wiedyaningsih, C. (2014). Hubungan Tingkat Kepatuhan, Kepuasan Terapi dengan Kualitas Hidup Pasien Usia Lanjut Diabetes Melitus Tipe 2. *Jurnal Manajemen dan Pelayanan Farmasi (Journal of Management and Pharmacy Practice)*, 4(4), 251-256.
- Haskani, N.H., Goh, H.P., Wee, D.V.T., Hermansyah, A., Goh, K.W., dan Ming, L.C. (2022). Medication Knowledge and Adherence in Type 2 Diabetes Mellitus Patients in Brunei Darussalam: A Pioneer Study in Brunei Darussalam. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, 19(12): pp.7470. 10.3390/ijerph19127470.
- Kemenkes RI (2013). Gambaran Kesehatan Lanjut Usia di Indonesia. Jakarta: Kementerian Kesehatan Republik Indonesia.
- Kemenkes RI (2018). Riset Kesehatan Dasar. Jakarta: Kementerian Kesehatan Republik Indonesia. Available from: https://kesmas.kemkes.go.id/assets/upload/dir_519d41d8cd98f00/files/Hasil-risikesdas-

- 2018_1274.pdf [Accessed 10 Agustus 2023].
- Kleppe, M., Lacroix, J., Ham, J., dan Midden, C., (2015). The development of the ProMAS: a Probabilistic Medication Adherence Scale. *Patient Preference and Adherence*, 355-367.
- Koh, D., bin Abdullah, A.M.K., Wang, P., Lin, N., dan Luo, N., (2016). Validation of Brunei's Malay EQ-5D Questionnaire in Patients with Type 2 Diabetes. *PloS one*, 11: 234-239
- Loanda, E., Margaret, A.L., dan Hidayat, J. (2016). Asupan Gula Harian dari Bahan-Bahan Pelengkap Masakan. *Majalah Kedokteran Andalas*, 39(1): pp.21. 10.22338/mka.v39.i1.p21-27.2016.
- Matusevic, A., Xavier, C., dan Rasu, R. (2022). Long-term Medication Adherence and Preventive vs Reactive Care Utilization Among Older Adults With Diabetes. *The American Journal of Managed Care*, 28(10): pp.e378–e387. 10.37765/ajmc.2022.89255.
- McCaffrey, N., Kaambwa, B., Currow, D.C., dan Ratcliffe, J., 2016. Health-related quality of life measured using the EQ-5D–5L: South Australian population norms. *Health and Quality of Life Outcomes*, 14: 1-7.
- Murwanashyaka, J. de D., Ndagijimana, A., Biracyaza, E., Sunday, F.X., dan Umugwaneza, M. (2022). Non-Adherence to Medication and Associated Factors Among Type 2 Diabetes Patients at Clinique Medicale Fraternite, Rwanda: A Cross-Sectional Study. *BMC Endocrine Disorders*, 22(1): pp.219. 10.1186/s12902-022-01133-0.
- Mutmainah, N., Al Ayubi, M., dan Widagdo, A. (2020). Kepatuhan dan Kualitas Hidup Pasien Diabetes Melitus Tipe 2 di Rumah Sakit di Jawa Tengah. *Pharmacon: Jurnal Farmasi Indonesia*, 17(2): pp.165–173. 10.23917/pharmacon.v17i2.12281.
- Naufanesa, Q., Nurfadila, S., and Ekaputri, N.W. (2020). Kepatuhan Penggunaan Obat Dan Kualitas Hidup Pasien Diabetes Mellitus Di Rumah Sakit Islam Jakarta. September, 17(2): pp.60–71.
- Pratiwi, F.I., dan Widayati, A. (2021). Pengaruh Intervensi Tenaga Kesehatan terhadap Kepatuhan Minum Obat pada Pasien Diabetes Mellitus Tipe 2 di Indonesia: Kajian Literatur. *Jurnal Sains Farmasi & Klinis*, 8(2): pp.107. 10.25077/jsfk.8.2.107-115.2021.
- Puspitasari, A. (2012). Analisis Efektivitas Pemberian Booklet Obat terhadap Tingkat Kepatuhan Ditinjau dari Kadar Hemoglobin Terглиkasi (HbA1c) dan Morisky Medication Adherence Scale (MMAS)-8 Pada Pasien Diabetes Melitus Tipe 2 Di Puskesmas Bakti Jaya Kota Depok. *Universitas Indonesia*
- Puspitasari, D. (2022). Hubungan Kepatuhan Penggunaan Obat terhadap Kadar Gula Darah dan Kualitas Hidup Pasien Diabetes Mellitus di Puskesmas Kandangan Kabupaten Kediri. *Jurnal Mahasiswa Kesehatan*, 3(2): pp.213. 10.30737/jumakes.v3i2.2037.
- Saudi, R.A., Abbas, R.A., Nour-Eldein, H., dan Sayed Ahmed, H.A. (2022). Illness Perception, Medication Adherence And Glycemic Control Among Primary Health-Care Patients With Type 2 Diabetes Mellitus at Port Said City, Egypt. *Diabetology International*, 13(3): pp.522–530. 10.1007/s13340-021-00567-6.
- Sendekie, A.K., Netere, A.K., Kasahun, A.E., dan Belachew, E.A. (2022). Medication Adherence And Its Impact on Glycemic Control in Type 2 Diabetes Mellitus Patients With Comorbidity: A Multicenter Cross-Sectional Study in Northwest Ethiopia (W. Suksatan, Ed.). *PLOS ONE*, 17(9): pp.e0274971. 10.1371/journal.pone.0274971.
- Ubaidillah, Z. dan Qolifah, R.N. (2019). Hubungan Tingkat Kepatuhan Terhadap Kualitas Hidup pada Pasien Diabetes. *Jurnal Kesehatan Hesti Wira Sakti*, 7(1), 9-15.
- Yang, H., Wu, F., Gui, M., Cheng, Y., dan Zhang, L. (2023). The role of medication adherence in the association between depressive symptoms and quality of life in older adults with type 2 diabetes mellitus. *BMC Geriatrics*, 23(1): pp.196. 10.1186/s12877-023-03929-8.





Potensi Pemanfaatan Umbi Bit (*Beta vulgaris*) Sebagai Imunomodulator dalam Meningkatkan Fagositosis Makrofag dan Proliferasi Limfosit

Aji Winanta^{1*}, Perdana Priya Haresmita² dan Seputri Merilla¹

¹ Program Studi Farmasi, Fakultas Kedokteran dan Ilmu Kesehatan, Universitas Muhammadiyah Yogyakarta, Jl. Brawijaya, Geblagan, Kabupaten Bantul, Yogyakarta, Indonesia 55183

² Program Studi Farmasi, Fakultas Ilmu Kesehatan, Universitas Muhammadiyah Magelang, Jl. Mayjen Bambang Soegeng, Magelang, Indonesia, 56172.

*email korespondensi: ajiwinnanta@umy.ac.id

Diterima 02 Februari 2023, Disetujui 11 Oktober 2023, Dipublikasi 6 November 2023

Abstrak: Tanaman Bit (*Beta vulgaris* L) merupakan salah satu tanaman yang paling banyak dimanfaatkan masyarakat Indonesia yaitu sebagai bahan pangan yang kaya vitamin dan mineral. Pigmen merah yang ada di dalam tanaman bit merupakan senyawa nitrogen dengan aktivitas antioksidan tinggi. Senyawa kimia sebagai antioksidan dalam umbi bit polifenol, betalain, dan flavonoid. Berbagai jenis patogen seperti bakteri, virus, protozoa, dan parasit banyak ditemukan di lingkungan sekitar sehingga dapat menimbulkan berbagai infeksi pada manusia. Mekanisme pertahanan diri dalam tubuh manusia merupakan komponen dalam melawan senyawa patogen tersebut. Tujuan penelitian ini adalah untuk mengetahui kandungan senyawa flavonoid dalam ekstrak etanol umbi bit, menentukan kadar flavonoid total ekstrak etanol umbi bit dan menentukan aktivitas imunomodulator ekstrak etanol umbi bit secara *in vitro*. Ekstraksi umbi bit dipilih metode maserasi dengan pelarut etanol 70% dan analisis kualitatif dipilih metode kromatografi lapis tipis (KLT). Analisis kuantitatif penentuan kadar flavonoid total dilaksanakan dengan metode kolorimetri dan penentuan aktivitas imunomodulator secara *in vitro* dilakukan dengan parameter indeks fagositosis, kapasitas fagositosis serta indeks stimulasi proliferasi. Hasil penelitian menunjukkan ekstrak etanol umbi bit mengandung flavonoid. Nilai kadar flavonoid total yang diperoleh dari ekstrak etanol umbi bit adalah sebesar 1,43 mgEK/g ekstrak. Penentuan aktivitas imunomodulator ekstrak etanol umbi bit menunjukkan aktivitas fagositosis makrofag yang berbeda secara bermakna dibandingkan dengan kontrol sel. Konsentrasi 500 µg/mL menunjukkan aktivitas paling tinggi yaitu kapasitas fagositosis $82\% \pm 0,03$ dan indeks fagositosis $4,46 \pm 0,31$ namun tidak memiliki aktivitas dalam meningkatkan proliferasi limfosit. Hasil yang diperoleh menunjukkan bahwa ekstrak etanol umbi bit mempunyai potensi sebagai imunomodulator kuat.

Kata kunci: Umbi bit; Flavonoid total; Parameter imunomodulator; Fagositosis makrofag; Proliferasi limfosit

Abstract. Potential Use of Beetroot (*Beta vulgaris*) as an Immunomodulator for Increasing Macrophage Phagocytosis and Lymphocyte Proliferation. Beet (*Beta vulgaris* L) is one of the most widely used plants in Indonesia, as a food ingredient that is rich in vitamins and minerals. Beet plants contain red pigment which is a nitrogen compound with high antioxidant activity. The antioxidant in beetroot contains polyphenols, betalains, and flavonoids. Various types of pathogens such as bacteria, viruses, protozoa, and parasites are found in the environment around humans so that they can cause various infections in humans. To fight these pathogenic compounds, the human body must be equipped with a self-defense mechanism. The aim of this study was to determine the flavonoid content compounds, total flavonoid content the immunomodulatory activity of the ethanol extract of beetroot. Extraction method was maceration with 70% ethanol solvent and qualitative analysis method was thin

layer chromatography. Quantitative analysis to determine total flavonoid content was carried out using the colorimetric method and the determination of immunomodulatory activity was carried out using phagocytosis index, phagocytosis capacity and proliferation stimulation index parameters. The results showed that beetroot ethanol extract was contained flavonoids. The value of total flavonoid content obtained from the ethanol extract of beetroot was 1.43 mgEK/g extract. Determination of the immunomodulatory activity showed that macrophage phagocytic activity of the beetroot ethanol extract significantly different compared to the control. The concentration of 500 µg/mL showed the highest activity, namely phagocytosis capacity of $82\% \pm 0.03$ and phagocytosis index of 4.46 ± 0.31 . The proliferation stimulation index showed that the results obtained have no activity in increasing lymphocyte proliferation.

Keywords: Beetroot; Total flavonoids; Immunomodulators; Macrophage phagocytosis; Lymphocyte proliferation

1. Pendahuluan

Infeksi adalah salah satu penyebab dapat terjadinya gangguan pada sistem imun. Gangguan sistem imun juga akan mempengaruhi produksi senyawa oksidan dalam tubuh. Produksi tinggi oksidan tinggi dalam tubuh karena infeksi akan mempengaruhi sistem imun dalam tubuh bahkan dapat merusak organ. Adanya antioksidan diharapkan dapat menjadi solusi bagi tingginya jumlah oksidan dalam tubuh sekaligus menjaga sistem imun dalam kondisi optimal. Pendekatan yang digunakan adalah penggunaan tanaman obat sebagai pengobatan alternatif dianggap cukup efektif dan aman karena efek samping yang ditimbulkan lebih kecil dan mempunyai harga lebih murah (Rodríguez dkk., 2018; Wardhani dan Sulistyani, 2013).

Tanaman obat sebagai alternatif senyawa dengan aktivitas antioksidan dalam umbi bit dapat juga mempunyai aktivitas imunomodulator (Sygitowicz dan Sitkiewicz, 2020). Umbi bit (*Beta vulgaris* L) mengandung pigmen merah yaitu senyawa antosianin dan senyawa bernitrogen dengan aktivitas antioksidan tinggi. Menurut penelitian sebelumnya, umbi bit mempunyai aktivitas antioksidan dengan IC₅₀ sebesar 21,88 µg/mL dan diduga senyawa yang bertanggung jawab terhadap aktivitas antioksidan tersebut adalah betasianin (Asra dkk., 2020). Kandungan senyawa yang memiliki aktivitas antioksidan pada umbi bit yaitu senyawa polifenol, betalain, betasianin dan flavonoid (Anam dkk., 2013; Asra dkk., 2020). Adanya pigmen warna merah dan kandungan flavonoid yang banyak sehingga berpotensi untuk memiliki efek imunomodulator. Penelitian ini dilakukan karena penentuan aktivitas imunomodulator umbi bit secara *in vitro* belum pernah dilakukan sebelumnya sehingga hasil penelitian dapat memberikan informasi baru tentang pemanfaatan umbi bit di masyarakat sebagai imunomodulator.

Salah satu kelas terbesar senyawa polifenol alami adalah flavonoid (Garmana dkk., 2014). Usaha meningkatkan sistem imun pada tubuh dapat dilakukan menggunakan tanaman obat. Penelitian sebelumnya menunjukkan bahwa imunostimulan merupakan suatu zat yang dapat memperkuat sistem pertahanan tubuh. Mekanisme pertahanan tubuh yang dilakukan adalah

dengan melindungi diri dan mencegah dari infeksi yang disebabkan oleh mikroorganisme (Radji, 2015). Bakteri, virus, jamur, protozoa, dan parasit merupakan berbagai macam organisme yang dapat menimbulkan berbagai infeksi pada manusia. Untuk melawan berbagai patogen tersebut, tubuh manusia harus dilengkapi dengan sistem pertahanan atau sistem imun dalam tubuh yang prima. Kandungan antioksidan umbi bit adalah senyawa flavonoid dan mempunyai potensi meningkatkan sistem imun tubuh. Senyawa alami yang berkontribusi meningkatkan aktivitas sistem imun biasanya adalah flavonoid, kurkumin, limonoid, vitamin C, vitamin E (tokoferol) dan katekin (Patle dkk., 2020). Beberapa peneliti bahan alam menunjukkan bahwa senyawa flavonoid dan fenolik dapat meningkatkan sistem imun melalui peningkatan aktivitas fagositosis makrofag. Senyawa flavonoid secara farmakologis memperbaiki sistem kekebalan tubuh dan sel-sel pro inflamasi, termasuk sel T, Sel B, neutrophil, makrofag, sel mast dan basophil (Kanjwani et al., 2008; García-Lafuente et al., 2009). Betasianin pada umbi bit telah diteliti memiliki efek penangkapan senyawa radikal dan aktivitas antioksidan yang tinggi (Selvira dkk., 2021; Setiawan dkk., 2016). Penelitian sebelumnya menunjukkan bahwa pemberian ekstrak petroleum eter bengkoang (*Pachyrhizus erosus*) terbukti dapat menaikkan kapasitas dan indeks fagositosis makrofag serta proliferasi limfosit secara signifikan (Sujono dkk., 2022). Aktivitas imunomodulator dari ekstrak meniran telah banyak terbukti dalam meningkatkan aktivitas fagositosis makrofag, proliferasi sel B dan Sel T (Nworu et al., 2010; Zalizar, 2013). Sehingga, penelitian ini dilakukan untuk mengetahui aktivitas imunomodulator (fagositosis makrofag dan proliferasi limfosit) ekstrak etanol umbi bit secara *in vitro* serta analisis kandungan flavonoidnya.

2. Bahan dan Metode

2.1. Alat dan bahan

Bahan yang digunakan pada penelitian ini adalah ekstrak etanol umbi bit, pelarut berderajat teknis (etanol 70% (*General Labora*®)), pelarut berderajat pro analisis (metanol (*Merck*®), kloroform (*Merck*®), dimetilsulfoksida (DMSO) (*Merck*®)), aluminium klorida ($AlCl_3$) (*Merck*®), natrium asetat (*Merck*®), rutin (*Sigma*®), kuersetin (*Sigma*®), mencit BALB/c jantan berusia 2-3 bulan, media cair *Roswell Park Memorial institute* (RPMI)-1640 (*Sigma*®), phosphate-buffered saline (PBS) (*Sigma*®), latex beads dengan diameter 3 μm (*Sigma*®), pewarna giemsa (*Merck*®), silika gel GF₂₅₄ (*Merck*®), reagen semprot amoniak (*Merck*®), buffer tris ammonium chloride (*Merck*®), antigen vaksin (*Euvax B*®), SDS asam klorida 0,01 N (*Merck*®), 3-(4,5-dimetilazol-2-il)-2,5-difeniltetrazolium bromide (MTT) (*Merck*®).

Alat-alat yang digunakan pada penelitian ini diantaranya yaitu rotary evaporator (*Stuart*®), blender (*Philips*®), waterbath (*Memmert*®), yellow tip (*Brand*®), blue tip (*Brand*®),

pipa kapiler (Pyrex[®]), Chamber (Camag Linomat 5[®]), mikropipet (Socorex[®]), microplate reader (Rayto RT2100C[®]), inkubator CO₂ (Heraeus[®]), kuvet (Kuvet disposable[®]), hemositometer (Newbauer[®]), cawan petri (Pyrex[®]), 96-well multiwell plate (Nuc, Inggris[®]), coverslip (2001212mM[®]) (SPL, Korea[®]), spuit injeksi (Terumo, Jepang[®]), sentrifus (Sorvall, Amerika[®]), mikroskop cahaya (Olympus CX 21[®]), timbangan analitik (Sartorius[®]), alat-alat gelas (Pyrex[®]), oven (Mettler[®]), spektrofotometer UV-Vis (Shimadzu[®]), lampu UV 254 nm dan 366 nm (MiuLab[®]), (Herma[®]), Laminar Air Flow (LAF) (LabTech[®]), autoklaf (Allamerican[®]).

2.2. Determinasi tanaman

Tumbuhan umbi bit (*Beta vulgaris* L) dilakukan identifikasi di Laboratorium Biologi Fakultas Sains dan Teknologi Terapan Universitas Ahmad Dahlan.

2.3. Pengumpulan bahan dan pembuatan serbuk

Umbi bit (*Beta vulgaris* L) sejumlah 2 kg diperoleh dari kota Malang, Lowakwaru, Jawa Timur. Sampel kemudian dipanen dan dipisahkan umbi dari bagian tanaman yang lainnya untuk dibersihkan dan dipotong tipis. Potongan umbi selanjutnya dikeringkan dalam oven dengan suhu 40°C selama 24 jam. Umbi yang sudah kering kemudian dihaluskan dan diayak untuk didapatkan serbuk simplisia.

2.4. Pembuatan ekstrak etanol umbi bit

Proses ekstraksi sebanyak 500 gram serbuk simplisia umbi bit menggunakan metode maserasi dengan pelarut etanol 70% perbandingan sampel dan pelarut adalah 1:5. Serbuk umbi bit kemudian dimasukkan ke dalam bejana tertutup selama 2-3 hari, serbuk direndam dengan etanol 70% serta dihindarkan dari sinar matahari langsung dan diaduk setiap hari. Maserat yang telah diperoleh tersebut disaring menggunakan kain flanel dan dilanjutkan dengan remaserasi selama 2 hari dengan proses yang sama.

2.5. Uji kandungan senyawa kimia metode KLT

Untuk mengidentifikasi kandungan senyawa flavonoid pada umbi bit dengan menggunakan metode Kromatografi Lapis Tipis (KLT). Fase diam yang digunakan pada uji ini adalah silika gel GF₂₅₄, dengan fase gerak metanol:air (9:1) (Podungge dkk., 2017). Ekstrak etanol umbi bit sebagai sampel uji ditotolkan pada fase diam menggunakan pipa kapiler pada plat silika gel GF₂₅₄, kemudian dielusi dengan fase gerak pada bejana tertutup. Setelah fase gerak sudah terelusi dengan sempurna, plat silika dikeringkan lalu diamati di bawah sinar tampak, sinar UV 254 nm, 366 nm untuk dilakukan perhitungan secara kuantitatif berupa nilai R_f. Untuk reaksi warna senyawa flavonoid, plat silika disemprot dengan reagen semprot amoniak dan ditunggu selama 15 menit kemudian diamati warna bercak yang timbul.

2.6. Penentuan kadar flavonoid total

Penentuan kadar flavonoid total pada ekstrak etanol umbi bit menggunakan spektrofotometri visible dengan pereaksi aluminium klorida (AlCl_3) yang telah dimodifikasi (Suharyanto dan Hayati, 2021). Larutan sampel berupa ekstrak sebanyak 20.000 ppm di pipet 0,5 mL, ditambah 1,5 mL metanol, 0,1 mL AlCl_3 , dan 0,1 mL natrium asetat 1 M, kemudian ditambahkan akuadest sampai 5 mL untuk membuat larutan standar kuersetin sebanyak 5 mL. Larutan kemudian diinkubasi selama 30 menit pada suhu kamar (*operating time* yang didapatkan 30-50 menit). Absorbansi larutan selanjutnya diukur pada panjang gelombang 425 nm terhadap blanko reagen yang terdiri dari 0,2 mL AlCl_3 , 0,2 mL natrium asetat, 3,0 mL metanol dan ditambahkan akuades sampai 5 mL. Sampel ditetapkan kadarnya sebanyak 3 kali. Kurva baku ditentukan menggunakan larutan standar kuersetin dengan seri konsentrasi 2; 3; 4; 5 dan 6 $\mu\text{g/mL}$. Sebanyak 5 mg baku standar kuersetin ditimbang dan dilarutkan dalam 10 mL etanol 70% sehingga diperoleh konsentrasi 500 ppm, kemudian dari masing-masing konsentrasi larutan standar kuersetin ditambahkan 1,5 mL metanol, 0,1 mL AlCl_3 dan 0,1 mL natrium asetat 1 M, lalu ditambahkan akuadest hingga garis batas 5 mL. Larutan kemudian diinkubasi selama 30 menit pada suhu kamar dan diukur absorbansinya pada spektrofotometer UV-Vis dengan panjang gelombang maksimum yaitu 425 nm (Kemenkes RI, 2017). Kadar flavonoid total dinyatakan sebagai miligram ekuivalen kuersetin tiap gram sampel (mg EK/g sampel) (Munawaroh dkk., 2018).

2.7. Uji aktivitas fagositosis makrofag

2.7.1. Isolasi dan kultur sel makrofag peritoneal

Makrofag diekstraksi dari cairan peritoneal mencit galur BALB/c jantan berusia 2-3 bulan. Sebanyak 10 mL media RPMI 1640 dingin disuntikkan ke dalam rongga peritoneum mencit kemudian digoyang dan diketuk perlahan selama 5-10 menit agar makrofag yang menempel dalam rongga peritoneum dapat terlepas dan tersuspensi ke dalam media. Cairan peritoneum diambil dengan spuit injeksi secara hati-hati dan dimasukkan ke dalam *conical*. Cairan peritoneum kemudian disentrifugasi pada 1200 rpm selama 10 menit dan supernatan dibuang. Sebanyak 4,5 mL medium RPMI 1640 komplet (mengandung FBS 10% v/v) kemudian ditambahkan pada sedimen pelet. Sel dihitung dengan hemositometer dan kemudian disuspensikan kembali dalam medium RPMI komplet untuk menghasilkan suspensi sel sebanyak $2,5 \times 10^6$ sel/mL. Kultur suspensi sel kemudian dimasukkan ke dalam 24-well plate yang telah diberi coverslips bulat, setiap sumuran diisi 300 μL (5×10^5 sel), didiamkan selama 30 menit, kemudian ditambah medium RPMI komplet 700 μL /sumuran dan diinkubasi dalam inkubator CO_2 5% suhu 37°C selama 24 jam (Munawaroh dkk., 2018).

2.7.2. Uji aktivitas fagositosis makrofag secara *in vitro*

Sel makrofag yang telah dikultur selama 24 jam kemudian media cairnya diambil dengan pipet sehingga hanya tertinggal makrofag yang menempel di *coverslips*. Ekstrak dibuat seri konsentrasi (62,5; 125; 250 dan 500 µg/mL) dan larutan kontrol sel selanjutnya ditambahkan sebanyak 500 µL tiap sumuran. Replikasi dilakukan 3x (3 *coverslips*) kemudian diinkubasi selama 4 jam di dalam inkubator CO₂ 5% suhu 37°C. Bahan uji diambil dengan pipet dan dicuci dengan medium RPMI-1640 sebanyak 500 µL. Suspensi lateks sebanyak 200 µL dengan konsentrasi 2,5x10⁶/mL dimasukkan ke dalam masing-masing sumuran sertadiinkubasi selama 60 menit dalam inkubator CO₂ 5% suhu 37°C. Sel dicuci dengan PBS sebanyak 500 µL 2 kali untuk menghilangkan RPMI kemudian dikeringkan pada suhu kamar dan difiksasi menggunakan metanol sebanyak 200 µL selama 30 detik. Metanol diambil dan *coverslips* didiamkan hingga kering kemudian diberi pewarna Giemsa 10% sebanyak 200 µL dalam akuades selama 20 menit. *Coverslips* dicuci dengan akuades hingga bersih (3-4 kali), dan dikeringkan pada suhu kamar. Jumlah makrofag yang mempunyai aktivitas fagositosis lateks dan jumlah lateks yang difagositosis oleh makrofag aktif dihitung dibawah mikroskop cahaya dengan perbesaran 200x pada beberapa lapang pandang sehingga jumlah makrofag yang diamati sekitar 100 makrofag (Sakti dkk., 2019). Aktivitas fagositosis makrofag dinilai berdasarkan parameter kapasitas fagositosis dan indeks fagositosis (Hartini dkk., 2014).

2.9. Uji proliferasi limfosit

2.9.1. Isolasi limfosit

Protokol isolasi limfosit ini sudah disetujui oleh Komisi Etik Penelitian Kesehatan Universitas Muhammadiyah Yogyakarta dan tertuang dalam Surat Keterangan Layak Etik Nomor 021/EC-KEPK FKIK UMY/III/2021. Limfosit diisolasi dari organ limpa mencit galur BALB/c yang dilakukan secara aseptis. Kulit bagian perut dibuka dan dibersihkan selubung peritoneum menggunakan alkohol 70% (v/v) untuk diambil limpanya, kemudian diletakkan dalam cawan petri 50 mm yang telah berisi RPMI 1640 untuk menghasilkan suspensi limfosit dalam medium. Suspensi kemudian disentrifugasi pada 3200 rpm, dengan suhu 4°C selama 4 menit. Supernatan dipisahkan dan pelet yang terbentuk disuspensikan dalam *Tris Buffered Ammonium Chloride* dan didiamkan pada suhu kamar selama 15 menit, untuk memperoleh suspensi ditambahkan RPMI dan disentrifugasi kembali selama 4 menit kemudian supernatan dibuang. Pencucian pelet sebanyak 2 kali dengan RPMI dan disuspensikan dalam medium komplit. Perhitungan sel kemudian dilakukan menggunakan hemositometer dan mikroskop *inverted*. Sel kemudian diinkubasi dalam inkubator 5% CO₂ pada suhu 37°C (Winanta, 2017).

2.9.2. Uji proliferasi limfosit

Sel yang diinkubasi kemudian disuspensikan dalam medium komplit dan dibagikan masing-masing sebanyak 100 μ L pada 96-well multiwall plate. Setelah itu sebanyak 10 μ L vaksin hepatitis B ditambahkan ke dalam setiap well dan selanjutnya diinkubasi dalam inkubator 5% CO₂ pada suhu 37° C selama 24 jam. Kemudian sampel uji berupa ekstrak ditambahkan sebanyak 100 μ L dan diinkubasi selama 48 jam. Setelah proses inkubasi selama 48 jam, masing-masing well ditambahkan MTT [3- (4,5-dimethylthiazol-2-yl) -2,5-diphenyltetrazolium- bromida] sebanyak 10 μ L, dilakukan inkubasi kembali pada suhu 37 °C selama 4 jam. Selanjutnya, pada masing-masing well ditambahkan reagen stopper (10% SDS) dalam 50 μ L HCl 0,01 N. Untuk menghitung proliferasi limfosit maka digunakan indeks stimulasi (IS) proliferasi, absorbansi diukur dengan microplate reader pada panjang gelombang 550 nm (Sumardi dkk., 2013).

3. Hasil dan Pembahasan

Langkah awal penelitian adalah proses determinasi. Determinasi dilakukan untuk memastikan bahwa tumbuhan yang digunakan adalah benar tumbuhan umbi bit. Hasil determinasi umbi tanaman menyatakan bahwa umbi bit tersebut adalah benar tanaman *Beta vulgaris* L.

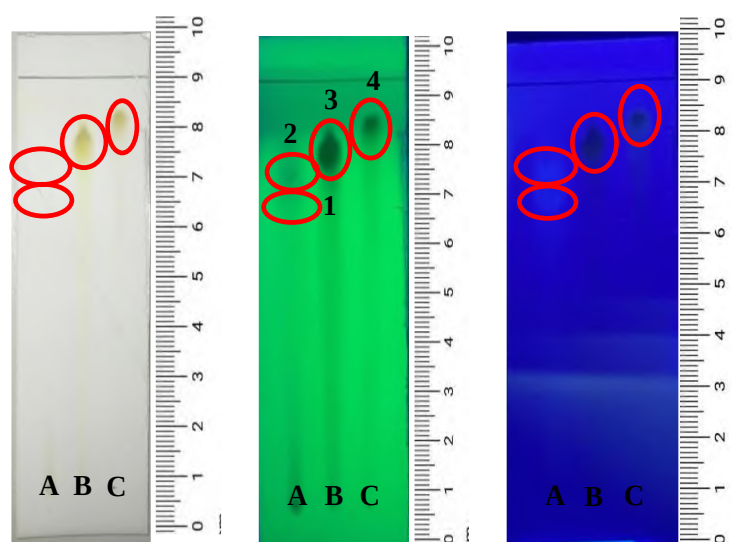
Ekstraksi etanol umbi bit dilakukan dengan metode maserasi menggunakan pelarut etanol 70% untuk mendapatkan hasil yang optimal dalam melarutkan suatu zat baik polar ataupun non polar. Etanol merupakan pelarut universal yang akan melarutkan senyawa baik polar maupun non polar. Ekstrak cair dari hasil maserasi kemudian diuapkan pelarutnya menggunakan rotary evaporator untuk mendapatkan ekstrak kental dengan berat yang konstan (Harborne, 1987). Ekstrak kental etanol umbi bit yang diperoleh setelah proses maserasi adalah sebanyak 178 g atau dengan nilai rendemen sebesar 35,6% dari jumlah simplisia.

Identifikasi flavonoid menggunakan fase diam silika GF₂₅₄ dan fase gerak metanol:air (9:1). Pemilihan fase diam dan fase gerak pada metode KLT didasarkan pada polaritas dan sifat dari flavonoid. Pembanding rutin dan kuersetin digunakan untuk menentukan senyawa aglikon dan glikon, kemudian direaksikan dengan amoniak.

Kromatogram hasil pengamatan KLT ini didapatkan bercak sampel umbi bit dengan (Rf) sebesar 0,72 dan 0,8 sedangkan Rf standar rutin adalah 0,83 dan Rf standar kuersetin adalah 0,9 baik pada pengamatan UV 254 nm maupun UV 366 nm. Kromatogram menunjukkan terdapat bercak dengan nilai Rf yang lebih mendekati dengan standar rutin, sehingga dapat diambil kesimpulan bahwa kandungan flavonoid dalam ekstrak etanol umbi bit adalah senyawa flavonoid yang memiliki sifat dan karakteristik mirip rutin. Nilai Rf dapat diperoleh dari pengukuran antara jarak tempuh bercak dibandingkan dengan jarak tempuh fase gerak (Yuda

dkk., 2017). Hasil pengamatan kromatogram setelah diberi uap amoniak dapat dilihat pada Gambar 1.

Hasil pengamatan dapat dilihat pada Gambar 1 dari bercak yang muncul baik sebelum maupun setelah diuapi amoniak. Berdasarkan pengamatan di bawah sinar UV 254 nm terjadi pemadaman dengan bercak berwarna coklat sedangkan pada sinar UV 366 nm terlihat berpendar dan di bawah sinar tampak berwarna kuning setelah diuapi amoniak yang dapat diduga sebagai senyawa flavonoid (Ardianti dan Guntarti, 2014). Struktur flavonoid memiliki gugus aoksokrom OH dengan atom O yang mempunyai sifat senang menarik elektron, dengan adanya basa amoniak akan memudahkan melepaskan H dan kemudian akan diikat oleh ammonia sehingga O memiliki 3 pasang elektron bebas.

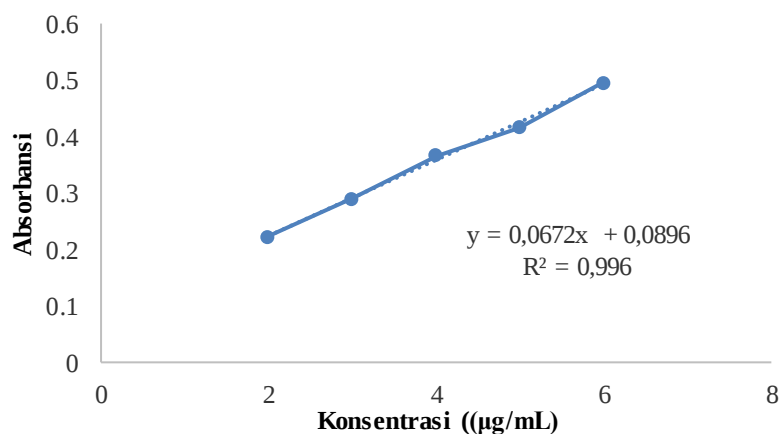


Gambar 1. Kromatogram ekstrak etanol umbi bit (*Beta vulgaris* L.) menggunakan fase diam silika gel GF₂₅₄ dan fase gerak metanol: air (9:1) setelah identifikasi dengan uap amoniak. (A) ekstrak etanol 70%; (B) standar rutin; (C) Standar kuersetin.

Untuk mengetahui seberapa besar nilai kadar flavonoid total yang terkandung pada ekstrak etanol umbi bit dilakukan analisis kuantitatif flavonoid total menggunakan spektrofotometri UV-Vis. Penentuan nilai kadar flavonoid total dari ekstrak etanol umbi bit dilakukan dengan kolorimetri dengan prinsip pengukuran yang berdasarkan pembentukan warna. Prinsip kolorimetri $AlCl_3$ yaitu adanya pembentukan kompleks antara $AlCl_3$ dengan gugus keto pada C-4 dan juga dengan gugus hidroksi pada C-3 atau C-4 yang berdamangan dengan flavon dan flavonol sehingga metode ini bisa digunakan sebagai penentuan nilai kadar flavonoid golongan flavon atau flavonol (Haresmita dan Pradani, 2022).

Optimasi panjang gelombang dilakukan untuk menentukan panjang gelombang maksimum yang akan digunakan dalam pengukuran pada spektrofotometri UV-Vis. Panjang gelombang maksimum yang dihasilkan dari pengukuran kuersetin adalah 425. Menurut literatur

panjang gelombang maksimal dari kuersetin yaitu 415 nm (Selawa dkk., 2013) . Hubungan linear antara absorbansi dengan konsentrasi menghasilkan $R^2 = 0,9961$. Dari hasil perhitungan, diperoleh hasil *intersep* sebesar 0,0672 dan nilai *slope* sebesar 0,0895 sehingga persamaan kurva baku adalah $y = 0,0672x + 0,0895$. Gambar kurva kalibrasi kuersetin pada panjang gelombang 425 nm dapat dilihat pada Gambar 2.



Gambar 2. Kurva kalibrasi kuersetin pada panjang gelombang 425 nm sebagai standar pengukuran flavonoid total.

Persamaan tersebut digunakan sebagai pembanding dalam analisis kuantitatif pada pengukuran kandungan senyawa flavonoid kuersetin terhadap ekstrak etanol umbi bit. Nilai flavonoid total pada ekstrak etanol umbi bit diperoleh dengan cara memasukkan nilai absorbansi pada kurva standar kuersetin sehingga hasil kadar flavonoid total ekstrak etanol umbi bit adalah sebesar 1,43 mgEK/g. Penelitian Wiranata dan Sasadara (2022), menyebutkan kadar flavonoid dalam umbi dengan metode maserasi air bernilai 274.16 ± 0.67 mgEK/g. Perbedaan kadar dapat disebabkan oleh perbedaan proses ekstraksi. Kadar flavonoid total ekstrak etanol umbi bit ekstrak dapat dilihat pada Tabel 1.

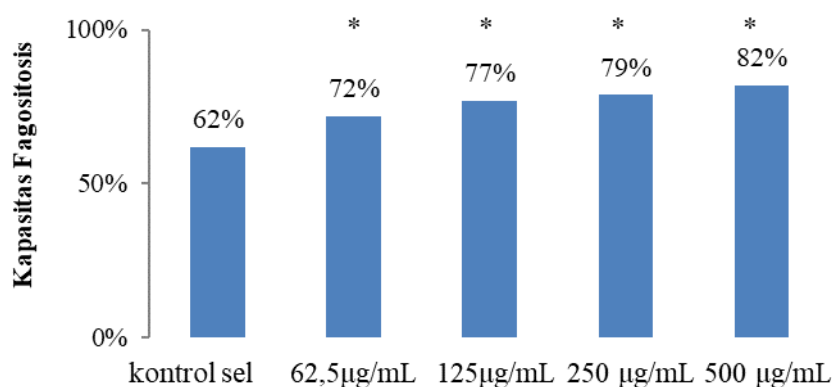
Tabel 1. Kadar flavonoid total ekstrak etanol umbi bit (*Beta vulgaris*).

Replikasi	Absorbansi	Kadar Flavonoid Total (mg EK/g sampel)	Nilai Rata-rata ±SD
1	0,2985	1,55	1,43 ± 0,13
2	0,2824	1,43	
3	0,2651	1,30	

Uji aktivitas fagositosis makrofag menggunakan parameter indeks fagositosis dan kapasitas fagositosis. Indeks fagositosis berarti jumlah partikel lateks yang dapat terfagositosis oleh 100 makrofag yang aktif dan kapasitas fagositosis berarti jumlah makrofag aktif yang mampu memakan partikel lateks. Proses fagositosis ditandai dengan proses lateks dimakan makrofag. Lateks bersifat *inert* sehingga lateks dimakan makrofag karena adanya kontak mekanis secara kimiawi. Perbedaan kapasitas fagositosis dan indeks fagositosis adalah

perlakuan dengan kontrol dilihat dari kemampuan sel makrofag memfagosit partikel lateks secara *in vitro*. Pengamatan aktivitas makrofag yang memakan lateks bertujuan untuk mengetahui sejauh mana kemampuan ekstrak etanol umbi bit sebagai imunomodulator.

Hasil uji secara *in vitro* pada aktivitas fagositosis makrofag ekstrak etanol umbi bit menunjukkan ekstrak etanol umbi bit dengan kapasitas fagositosis dan indeks fagositosis paling tinggi yaitu terdapat pada konsentrasi 500 µg/mL (Kapasitas Fagositosis = $82\% \pm 0,03$; Indeks Fagositosis = $4,46 \pm 0,31$) dibandingkan dengan kontrol sel. Kapasitas fagositosis ekstrak etanol umbi bit dapat dilihat pada Gambar 3.

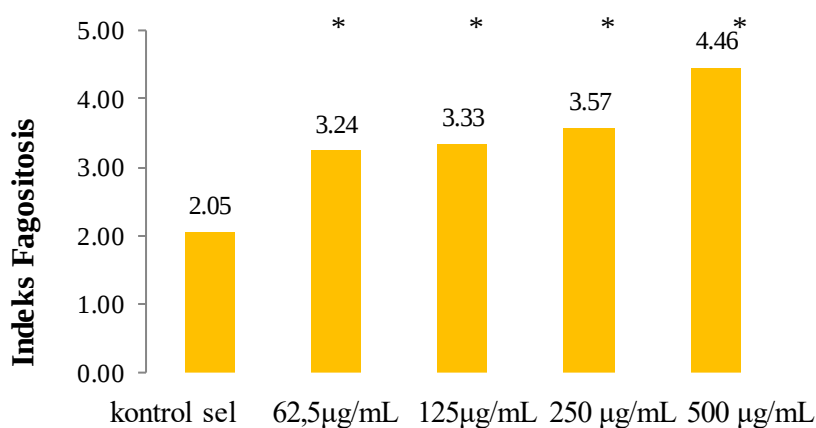


Gambar 3. Kapasitas fagositosis ekstrak etanol umbi bit. Keterangan: (Rata-rata $\pm$ SD, n=3, $\alpha=0,5$) * menunjukkan adanya perbedaan bermakna ($P<0,05$) antara kelompok perlakuan dan kelompok kontrol.

Jika indeks fagositosis semakin besar maka akan semakin besar aktivitas setiap sel makrofag tersebut. Indeks fagositosis pada berbagai konsentrasi ekstrak etanol umbi bit menunjukkan bahwa hasil yang diperoleh lebih dari 2. Aktivitas imunomodulator suatu zat uji dapat diklasifikasikan berdasarkan indeks fagositosisnya, jika nilai indeks fagositosis $<1,2$ maka dianggap berefek imunostimulan lemah, jika nilai indeks fagositosisnya antara 1,3 - 1,5 maka dianggap berefek imunostimulan sedang dan jika nilai indeks fagositosis $>1,5$ maka dianggap mempunyai daya imunostimulan kuat (Wagner, 1990). Selain itu, aktivitas imunomodulator dapat juga dimediasi melalui mobilisasi leukosit dan limfosit (Ugwuokpe dkk., 2022). Indeks fagositosis sel makrofag ekstrak etanol umbi bit dapat dilihat pada Gambar 4. Gambar 4 menunjukkan bahwa ekstrak etanol umbi bit terbukti mempunyai kemampuan imunostimulan, semakin tinggi konsentrasi maka kemampuan imunostimulan juga akan semakin meningkat.

Ekstrak etanol umbi bit memiliki kemampuan dalam meningkatkan aktivitas fagositosis makrofag dilihat dari perbandingan kontrol sel dibandingkan dengan perlakuan pada berbagai konsentrasi baik dilihat dari kapasitas fagositosis maupun indeks fagositosis. Hasil uji secara *in vitro* menunjukkan ekstrak etanol umbi bit dengan indeks fagositosis paling tinggi yaitu

terdapat pada konsentrasi 500 $\mu\text{g/mL}$ (Indeks Fagositosis = $4,46 \pm 0,31$) dibandingkan dengan kontrol sel. Indeks fagositosis sel makrofag ekstrak etanol umbi bit terhadap lateks dapat dilihat pada gambar 4.



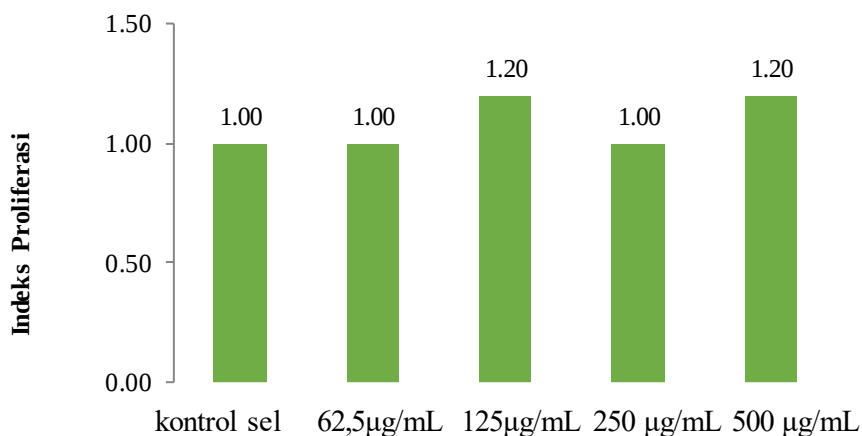
Gambar 4. Indeks fagositosis sel makrofag ekstrak etanol umbi bit terhadap lateks. Keterangan: (Rata-rata $\pm$ SD, n=3, $\alpha=0,5$) * menunjukkan adanya perbedaan bermakna ($P<0,05$) antara kelompok perlakuan dan kelompok kontrol.

Aktivitas imunomodulator ekstrak etanol umbi bit terhadap respon imun spesifik dapat diduga karena adanya flavonoid yang dapat mengaktifkan sel NK untuk merangsang produksi interferon γ . IFN- γ merupakan sitokin yang dapat mengaktifkan makrofag sehingga makrofag mengalami peningkatan aktivitas fagositosis secara cepat dan efisien dalam melawan antigen. IFN- γ yang diproduksi oleh berbagai sel imun merupakan sitokin utama MAC (*Macrophage Activating Cytokine*) dan berperan besar dalam imunitas non-spesifik seluler (Baratawidjaja dan Rengganis, 2009; Mukherjee dkk., 2014). Turunan kuersetin salah satunya kuersetin-3-rutinosida dalam daun *Urtica dioica* dapat mengurangi TNF- α dan sitokin inflamasi lainnya dengan menghambat faktor transkripsi genetik (Mukherjee dkk., 2014).

ELISA reader membaca intensitas warna kristal formazan setara dengan jumlah sel limfosit yang mengalami proliferasi dan diukur dalam bentuk absorbansi. Semakin tinggi absorbansi, maka akan semakin banyak sel yang hidup (viabilitas sel tinggi) sehingga pengukuran aktivitas proliferasi sel limfosit dapat dilihat dari nilai indeks stimulasi (IS) (Ulfah dkk., 2017).

Parameter yang sering digunakan untuk melihat adanya aktivitas imunomodulator suatu komponen salah satunya dengan melihat kemampuannya dalam menstimulasi proliferasi sel limfosit. Proliferasi pada sel limfosit merupakan suatu proses pendewasaan dan perbanyakan sel melalui pembelahan sel atau disebut mitosis sehingga dapat menghasilkan sel-sel efektor aktif yang berperan pada respon imun spesifik dan non-spesifik untuk eliminasi mikroorganisme patogen dan zat asing lainnya. Mekanisme umum terjadinya proses proliferasi sel limfosit yaitu disebabkan terikatnya senyawa aktif (antigen) pada permukaan sel B dan sel

T. Indeks stimulasi pada berbagai konsentrasi ekstrak etanol umbi bit (Gambar 5) menunjukkan bahwa hasil yang diperoleh kurang dari 2. Konsentrasi 62,5 µg/mL dan konsentrasi 250 µg/mL diperoleh hasil 1. Konsentrasi 125 µg/mL dan konsentrasi 500 µg/mL diperoleh hasil 1,2.



Gambar 5. Indeks Proliferasi Sel Limfosit dari Ekstrak Etanol Umbi Bit. (Rata-rata±SD, n=3, $\alpha=0,5$) * menunjukkan adanya perbedaan bermakna ($P<0,05$) antara kelompok perlakuan dan kelompok kontrol.

Parameter indeks stimulasi proliferasi secara umum dapat dikatakan lemah jika memiliki nilai IS antara 2 dan 3, dan dapat dikatakan positif jika memiliki nilai $IS > 3$, terutama jika diperoleh lebih dari satu konsentrasi (Pichler dan Tilch, 2004). Penelitian lain menunjukkan kombinasi ekstrak etanol sambiloto dengan ekstrak etanol temulawak mampu meningkatkan sistem imun dengan memicu proliferasi sel namun tidak lebih baik dibandingkan dosis tunggal dari ekstrak etanol temulawak (Azimah dkk., 2015). Ekstrak etanolik daun binahong dengan dosis 25, 50 dan 75 mg/kgBB tidak dapat meningkatkan aktivitas makrofag secara signifikan berdasarkan parameter indeks fagositosis dan kapasitas fagositosis (Sakti dkk., 2019). Ekstrak metanolik dan fraksi buah talok (*Muntingia calabura* L.) menunjukkan efek imunomodulator dengan mekanisme penghambatan inflamasi melalui penurunan ekspresi gen iNOS, TNF- α , IL-6, NF- κ B, dan IFN- γ pada sel makrofag RAW 264.7 yang diinduksi lipopolisakarida (Sujono dkk., 2021). Berdasarkan parameter tersebut penelitian ini menunjukkan bahwa pemberian ekstrak etanol umbi bit pada berbagai konsentrasi tidak memberikan efek terhadap proliferasi limfosit dan tidak mempunyai aktivitas dalam meningkatkan proliferasi limfosit akan tetapi dapat menekan proliferasi limfosit secara *in vitro* dan tidak memiliki potensi dalam meningkatkan respon imun adaptif. Perbedaan hasil dapat dipengaruhi karena beberapa faktor antara lain sampel, dosis, sumber sampel dan metode.

4. Kesimpulan

Hasil identifikasi senyawa kimia dengan metode KLT pada ekstrak etanol umbi bit positif mengandung senyawa flavonoid. Kadar flavonoid total yang didapatkan dari ekstrak etanol

umbi bit adalah sebesar 1,43 mgEK/g ekstrak. Ekstrak etanol umbi bit memiliki kemampuan dalam meningkatkan aktivitas fagositosis makrofag yang berbeda secara bermakna dibandingkan dengan kontrol namun tidak memiliki aktivitas dalam meningkatkan proliferasi limfosit sehingga tidak memiliki potensi dalam meningkatkan respon imun adaptif.

Ucapan Terimakasih

Penulis mengucapkan terima kasih kepada Universitas Muhammadiyah Yogyakarta sebagai penyandang dana penelitian dan Laboratorium Sel Kultur Universitas Muhammadiyah Yogyakarta yang telah menyediakan koleksi sel serta dukungannya sehingga penelitian ini dapat terlaksana dengan baik.

Deklarasi Konflik Kepentingan

Semua penulis menyatakan tidak ada konflik kepentingan terhadap naskah ini.

Daftar Pustaka

- Anam, C., Kawiji, K., dan Setiawan, R. D. (2013). Kajian Karakteristik Fisik dan Sensori serta Aktivitas Antioksidan dari Granul Effervescent Buah Beet (*Beta vulgaris*) dengan Perbedaan Metode Granulasi dan Kombinasi Sumber Asam. *Jurnal Teknosains Pangan*, 2(2), 21–28.
- Ardianti, A., dan Guntarti, A. (2014). Uji Aktivitas Antioksidan Fraksi Eter Hasil Hidrolisis Infusa Daun Binahong (*Anredera cordifolia* (Ten.) Steenis) dengan Metode DPPH (1,1-diphenil-2-picrylhydrazyl). *Pharmaciana, Jurnal Ilmiah Kefarmasian*, 4(1), 1–8.
- Asra, R., Yetti, R. D., Ratnasari, D., dan Nessa, N. (2020). Studi Fisikokimia Betasianin dan Aktivitas Antioksidan dari Umbi Bit Merah (*Beta vulgaris* L.). *Journal of Pharmaceutical And Sciences*, 3(1), 14–21. <https://doi.org/10.36490/journal-jps.com.v3i1.35>
- Azimah, D., Yuswanto, A., Wahyono, W., Santosa, D., and Setyowati, E. P. (2015). Efek Imunomodulator dari Kombinasi Ekstrak Etanol Herba Sambiloto (*Andrographis paniculata* (Burm. F.) Nees) dan Rimpang Temulawak (*Curcuma xanthorrhiza* Roxb.) terhadap Proliferasi Sel Limfosit Mencit Balb/C secara In Vitro. *Traditional Medicine Journal*, 21(3), 157–168.
- Baratawidjaja, K. G., dan Rengganis, I. (2009). *Imunologi Dasar* (Edisi VIII). Balai Penerbit Kedokteran Universitas Indonesia.
- Garmana, A. N., Sukandar, E. Y., and Fidrianny, I. (2014). Activity of Several Plant Extracts Against Drug-sensitive and Drug-resistant Microbes. *Procedia Chemistry*, 13, 164–169. <https://doi.org/10.1016/j.proche.2014.12.021>
- Harborne, J. B. (1987). *Metode Fitokima Penuntun Cara Modern Menganalisis Tumbuhan: Vol. Terbitan Kedua*. Penerbit ITB Bandung.
- Haresmita, P. P., dan Pradani, M. P. K. (2022). Determination of Total Flavonoid in Jamu “X” with Uv-Visible Spectrophotometric Methods. *Jurnal Farmasi Sains dan Praktis*, 8, 177–184. <https://doi.org/10.31603/pharmacy.v8i2.6864>
- Hartini, Y. S., Wahyuono, S., Widyarini, S., and Yuswanto, A. (2014). In vivo immunomodulatory effect and histopathological features of mouse liver and kidney treated with neolignans isolated from red betel (*Piper crocatum* Ruiz & Pav) leaf. *Tropical Journal of Pharmaceutical Research*, 13(10), 1609–1614. <https://doi.org/10.4314/tjpr.v13i10.6>
- Kemenkes RI. (2017). *Farmakope Herbal Indonesia Suplemen II: Vol. Edisi I* (First). Kementerian Kesehatan Republik Indonesia.

- Mukherjee, P. K., Nema, N. K., Bhadra, S., Mukherjee, D., Braga, F. C., and Matsabisa, M. G. (2014). Immunomodulatory leads from medicinal plants. *Indian Journal of Traditional Knowledge*, 13(2), 1–22.
- 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. *Majalah Obat Tradisional*, 23(1), 47. <https://doi.org/10.22146/mot.30882>
- Patle, T. K., Shrivastava, K., Kurrey, R., Upadhyay, S., Jangde, R., and Chauhan, R. (2020). Phytochemical Screening and Determination of Phenolics and Flavonoids in *Dillenia pentagyna* Using UV–Vis and FTIR Spectroscopy. *Spectrochimica Acta Part A: Molecular and Biomolecular Spectroscopy*, 242, 118717.
- Pichler, W. J., and Tilch, J. (2004). The lymphocyte transformation test in the diagnosis of drug hypersensitivity. *Allergy*, 59(8), 809–820. <https://doi.org/10.1111/j.1398-9995.2004.00547.x>
- Podungge, M. R., Salimi, Y. K., dan Duengo, S. (2017). Isolasi dan Uji Aktivitas Antioksidan Senyawa Flavonoid dari Daun Miana (*Coleus scutelleroides* Benth.). *Jurnal Entropi*, 12(1), 67–74.
- Radji, M. (2015). *Imunologi dan Virologi* (4 ed.). ISFI Penerbitan.
- Rodríguez, E. T., Frias, M. de la C., Galardis, M. B., and Leon, J. A. M. (2018). In vitro antibacterial activity of dried extract from *Anredera vesicaria* rhizomes. *Journal Of Advance in Plants and Agricultural Research*, 3(3), 237–239.
- Sakti, D. S., Haresmita, P. P., Yuniarti, N., and Wahyuono, S. (2019). Phagocytosis Activity of Binahong (*Anredera cordifolia* (Tenore.) Steenis) from Secang, Magelang, Central Java, Indonesia. *Journal of Pharmaceutical Sciences and Community*, 16(1), 7–13. <https://doi.org/10.24071/jpsc.001693>
- Selawa, W., Runtuwene, M. R. J., dan Citraningtyas, G. (2013). Kandungan Flavonoid dan Kapasitas Antioksidan Total Ekstrak Etanol Daun Binahong (*Anredera cordifolia* (Ten.) Steenis). *Pharmakon, Jurnal Ilmiah Farmasi Unsrat*, 2(01), 18–22.
- Selvira, U. A., Fitriani, H., dan Nurbaiti, N. (2021). Pengaruh Pemberian Ekstrak Buah Bit (*Beta vulgaris* L.) terhadap Gambaran Hepatosit pada Hati Tikus Putih Jantan (*Rattus norvegicus*) Galur Sprague-Dawley yang Diinduksi Soft Drink. *Tunas Medika Jurnal Kedokteran dan Kesehatan*, 7(2), 1–8.
- Setiawan, M. A. W., Nugroho, E. K., dan Lestario, L. N. (2016). Ekstraksi Betasianin Dari Kulit Umbi Bit (*Beta vulgaris*) sebagai Pewarna Alami. *Agric Jurnal Ilmu Pertanian*, 27(1), 38–43. <https://doi.org/10.24246/agric.2015.v27.i1.p38-43>
- Suharyanto, S., dan Hayati, T. N. (2021). Penetapan Kadar Flavonoid Total Ekstrak Buah Gambas (*Luffa acutangula* (L.) Roxb.) dengan Metode Spektrofotometri UV-Vis. *Pharmakon: Jurnal Farmasi Indonesia*, 18(1), 82–88.
- Sujono, T. A., Kusumowati, I. T. D., dan Munawaroh, R. (2021). Aktivitas Imunomodulator Ekstrak Metanol dan Fraksi buah Talok (*Muntingia calabura* L.) pada Sel RAW 264.7. *JPSCR: Journal of Pharmaceutical Science and Clinical Research*, 6(2), 82. <https://doi.org/10.20961/jpscr.v6i2.47009>
- Sujono, T. A., Nurrochmad, A., Lukitaningsih, E., dan Nugroho, A. E. (2022). Aktivitas Imunomodulator Ekstrak Petroleum Eter Umbi Bengkoang (*Pachyrhizus erosus*) pada Mencit Balb/c yang Diinduksi Vaksin Hepatitis B. *JPSCR: Journal of Pharmaceutical Science and Clinical Research*, 7(2), 162. <https://doi.org/10.20961/jpscr.v7i2.56212>
- Sumardi, Hertiani, T., and Sasmito, E. (2013). Ant Plant (*Myrmecodia tuberosa*) Hypocotyl Extract Modulates TCD4+ and TCD8+ Cells Profile of Doxorubicin-Induced Immune-Suppressed Sprague Dawley Rats In Vivo. *Scientia Pharmaceutica*, 81(4), 1057–1069. <https://doi.org/10.3797/scipharm.1302-03>

- Sygitowicz, G., and Sitkiewicz, D. (2020). Molecular mechanisms of organ damage in sepsis: An overview. *The Brazilian Journal of Infectious Diseases*, 24(6), 552–560. <https://doi.org/10.1016/j.bjid.2020.09.004>
- Ugwuokpe, A. L., Onah, C. M., Nnadi, C. O., and Omeje, E. O. (2022). Evaluation of Antimicrobial and Immunomodulatory Activities of Extract of *Beta vulgaris* Linn (Chenopodiaceae) Root Tuber. *Tropical Journal of Natural Product Research*, 6(2), 256–259.
- Ulfah, M., Cahyani, V. S. N., dan Kinasih, I. (2017). Pengaruh Pemberian Seduhan Teh Daun Sirsak (*Annona muricata* L.) Terhadap Aktivitas Fagositosis Sel Makrofag Dan Proliferasi Sel Limfosit Mencit Galur Balb/C Yang Diinduksi Vaksin Hepatitis B. *Momentum*, 13(2), 63–71.
- Wagner, H. (1990). Search for Plant Derived Natural Products with Immunostimulatory Activity: Recent Advances. *Pure and Applied Chemistry*, 62(7), 1217–1222. <https://doi.org/10.1351/pac199062071217>
- Wardhani, L. K., dan Sulistyani, N. (2013). Uji Aktivitas Antibakteri Ekstrak Etil Asetat Daun Binahong (*Anredera scandens* (L.) Moq.) terhadap *Shigella flexneri* Beserta Profil Kromatografi Lapis Tipis. *Pharmaciana, Jurnal Ilmiah Kefarmasian*, 2(1), 1–16.
- Winanta, A. (2017). *Uji Aktivitas Imunomodulator Ekstrak Kulit Batang Faloak (Sterculia quadrifida R.br.) secara In Vitro dan In Vivo* [Thesis]. Universitas Gadjah Mada.
- Wiranata, I. G., dan Sasadara, M. M. V. (2022). Pengaruh Pelarut dan Metode Ekstraksi terhadap Kandungan Metabolit Sekunder dan Nilai IC50 Ekstrak Umbi Bit (*Beta vulgaris* L.). *Usadha Jurnal Integrasi Obat Tradisional*, 2(1), 7–13. <https://doi.org/10.36733/usadha.v2i1.5277>
- Yuda, P. E. S. K., Cahyaningsih, E., dan Winariyanthi, N. P. Y. (2017). Skrining Fitokimia dan Analisis Kromatografi Lapis Tipis Ekstrak Tanaman Patikan Kebo (*Euphorbia hirta* L.). *Jurnal Ilmiah Medicamento*, 3(2), 61–70.



© 2023 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/>).



Kualitas Hidup Pasien *Post Stroke* di Rumah Sakit Rujukan Nasional

Nurhasnah^{1*}, Endang Sulistiyaningih¹, dan Rachmat Fauzie Syaf²

¹Unit Bidang Ilmu Farmasi Klinik dan Komunitas, Fakultas Farmasi dan Sains, Universitas Muhammadiyah Prof. Dr. Hamka, Jakarta, Indonesia, 13460

²Program Studi Farmasi, Universitas Muhammadiyah Prof. Dr. Hamka, Jakarta, Indonesia, 13460

*email korespondensi: nurhasnah@uhamka.ac.id

Diterima 21 Mei 2022, Disetujui 3 Oktober 2023, Dipublikasi 9 November 2023

Abstrak: *Stroke* adalah salah satu penyebab kematian dan kecacatan yang akan berdampak terhadap ekonomi dan kualitas hidup. Tujuan dari penelitian ini adalah untuk mengukur kualitas hidup pasien *post stroke* dan membandingkan nilai kualitas hidupnya dengan kualitas hidup populasi masyarakat Indonesia. Metode penelitian yang digunakan adalah non-eksperimental *cross-sectional* dan teknik pengambilan sampel menggunakan *non-probability sampling*. Data kualitas hidup masyarakat Indonesia diperoleh dari artikel yang telah dipublikasi sebelumnya. Data kualitas hidup pasien *post stroke* diperoleh dari hasil pengisian kuesioner di salah satu rumah sakit khusus di Sumatra Barat dan data lainnya diperoleh dari rekam medis pasien. Penilaian kualitas hidup menggunakan kuesioner EQ-5D-5L dan EQ-VAS versi bahasa Indonesia. Sebanyak 109 pasien *post stroke* terlibat dalam penelitian. Nilai rata-rata utilitas pasien *post stroke* dengan menggunakan EQ-5D-5L adalah $0,47 \pm 0,16$ dan rata-rata skor EQ-VAS adalah $76,88 \pm 10,81$. Nilai rata-rata kualitas hidup pasien *post stroke* dibawah nilai rata-rata kualitas hidup masyarakat Indonesia yaitu $0,91 \pm 0,11$ (EQ-5D-5L) dan $79,39 \pm 14,01$ (EQ-VAS). Dapat disimpulkan terdapat perbedaan yang signifikan kualitas hidup pasien *post stroke* dengan masyarakat umum Indonesia (nilai $p < 0,001$) dengan menggunakan kuesioner EQ-5D-5L dan kualitas hidup masyarakat Indonesia lebih baik dibandingkan pasien *post stroke*.

Kata kunci: Kualitas hidup; *Post stroke*; EQ-5D-5L

Abstract. Quality of Life of Post-Stroke Patients at the National Referral Hospital. Stroke is one of the causes of death and disability that will impact the economy and quality of life. This study aimed to determine the quality of life of post-stroke patients and compare them with the quality of life of the Indonesian population norm. The research method used was non-experimental cross-sectional and the sampling technique was non-probability sampling. The quality of life of the Indonesian population was obtained from a previously published article. The quality of life of post-stroke patients was obtained from a questionnaire at a special hospital in West Sumatera and other data obtained from the patient's medical records. The Indonesian versions of the EQ-5D-5L questionnaire and EQ-VAS were used to assess quality of life. A total of 109 post-stroke patients were involved in the study. The average utility value of post-stroke patients based on the EQ-5D-5L is 0.47 ± 0.16 and the average EQ VAS Score was 76.88 ± 10.81 . The average quality of life of post-stroke patients was below the Indonesian population's average quality of life 0.91 ± 0.11 (EQ-5D-5L) and 79.39 ± 14.01 (EQ-VAS). As conclusion there was a significant difference in the quality of life of post stroke patient and the Indonesian population (p value < 0.001) using the EQ-5D-5L questionnaire and quality of life of Indonesian people was better than post stroke patients.

Keywords: Quality of life; Post Stroke; EQ-5D-5L

1. Pendahuluan

Prevalensi *stroke* di Indonesia mengalami peningkatan dari 7% di tahun 2013 menjadi 10,9% di tahun 2018 yang diikuti dengan peningkatan biaya pengobatan (Kemenkes RI, 2018). *Stroke* termasuk salah satu penyebab kematian kedua tertinggi dan penyebab kecacatan ketiga tertinggi di dunia (Mukherjee dan Patil, 2011). Penyakit serebrovaskular ini berdampak langsung terhadap sistem kesehatan yang mengakibatkan tingginya biaya dan juga dianggap sebagai masalah kesehatan global karena menyebabkan kecacatan serius, keterbatasan fungsional dan penurunan kualitas hidup (Baumann *et al.*, 2014; Ramos-Lima *et al.*, 2018). Kualitas hidup merupakan *outcome* penting setelah serangan *stroke* (Carod-Artal dan Egido, 2009).

Kualitas hidup adalah konsep penting dalam penelitian dan praktik bidang kesehatan. Sebelumnya, penelitian di bidang kesehatan menggunakan hasil pemeriksaan sampel biologi untuk menentukan *endpoint*, namun beberapa dekade terakhir penelitian lebih banyak difokuskan kepada kualitas hidup pasien dan penggunaan penilaian kualitas hidup pasien mengalami peningkatan (Haraldstad *et al.*, 2019). Memahami kualitas hidup pasien penting untuk memperbaiki gejala pemulihan, perawatan dan rehabilitasi pasien. Kualitas hidup digunakan untuk mengidentifikasi masalah dan pengambilan keputusan medis karena kualitas hidup adalah prediktor keberhasilan pengobatan (Haraldstad *et al.*, 2019). Penilaian kualitas hidup sebagai status kesehatan masyarakat merupakan hal yang penting dalam membuat kebijakan baik dalam menentukan target, evaluasi efisiensi dan pemerataan kebijakan kesehatan (Teni *et al.*, 2021)

Penilaian kualitas hidup dapat diukur menggunakan kuesioner EQ-5D-5L (Haraldstad *et al.*, 2019). Kuesioner EQ-5D-5L memungkinkan responden melaporkan kesehatan dalam lima dimensi dengan lima tingkat keparahan dan menilai persepsi kesehatan mereka secara keseluruhan pada skala analog visual EQ (EQ-VAS) (Herdman *et al.*, 2011). Kuesioner ini telah umum digunakan untuk menilai kualitas hidup pasien *stroke* dan telah terbukti reliabel, responsif dan valid pada pasien *stroke* (De Graaf *et al.*, 2021). Di beberapa negara termasuk Indonesia (Purba *et al.*, 2018) kuesioner EQ-5D-5L telah digunakan untuk mengukur kualitas hidup masyarakat umum dalam skala besar seperti Amerika Serikat (Jiang *et al.*, 2021), Kanada (Poder *et al.*, 2020), Bulgaria (Encheva *et al.*, 2020), Rusia (Hołownia-Voloskova *et al.*, 2021), Slovenia (Prevolnik Rupel dan Ogorevc, 2020), China (Yang *et al.*, 2018), German (Hinz *et al.*, 2014), Irlandia (Hobbins *et al.*, 2018), Australia (McCaffrey *et al.*, 2016), Spanyol (Garcia-Gordillo *et al.*, 2016), Trinidad dan Tobago (Bailey *et al.*, 2019), dan Uruguay (Augustovski *et al.*, 2016). Adanya data kualitas hidup pada masyarakat Indonesia dapat digunakan sebagai

pembandingan untuk kualitas hidup pada pasien dengan penyakit tertentu salah satunya adalah pasien *post stroke*.

Hasil penelitian di beberapa negara menunjukkan kualitas hidup pasien *stroke* lebih rendah dibandingkan dengan masyarakat umum (Szocs *et al.*, 2020). Di Indonesia belum ditemukan penelitian yang mengukur kualitas hidup pasien *stroke* dengan menggunakan kuesioner EQ-5D-5D dan membandingkannya dengan kualitas hidup populasi masyarakat Indonesia. Penelitian ini bertujuan untuk menentukan nilai kualitas hidup pasien *post stroke* dengan menggunakan kuesioner EQ-5D-5L dan membandingkan dengan nilai kualitas hidup masyarakat Indonesia yang telah dipublikasikan oleh Purba dkk (Purba *et al.*, 2018).

2. Metode

Penelitian ini merupakan penelitian deskriptif dengan desain *cross sectional*. Penelitian telah mendapatkan persetujuan etik dari KEPK UHAMKA dengan nomor 03/20.01/0301 dan telah mendapatkan izin dari rumah sakit tempat pengambilan data penelitian. Pengambilan data penelitian dilakukan pada Desember 2019 sampai Januari 2020 di salah satu rumah sakit khusus *stroke* di provinsi Sumatra Barat. Teknik pengambilan sampel adalah *non-probability sampling* yaitu pasien *post stroke* yang datang ke rumah sakit untuk kontrol (rawat jalan) pada saat periode pengambilan data dan bersedia menjadi responden penelitian. Data penelitian bersumber dari data primer yaitu hasil pengisian kuesioner (kualitas hidup), data sekunder dari rekam medis pasien (karakteristik pasien) dan untuk pembandingan data kualitas hidup masyarakat Indonesia diambil dari artikel yang telah dipublikasikan oleh Purba dkk (Purba *et al.*, 2018). Kuesioner yang digunakan untuk menentukan kualitas hidup pasien adalah EQ-5D-5L dan EQ-VAS. Kuesioner EQ-5D-5L terdiri dari lima dimensi: mobilitas, perawatan diri, aktifitas sehari-hari, nyeri/ketidaknyamanan, dan kecemasan/depresi. Pada setiap dimensi responden diminta untuk menggambarkan kesehatannya pada saat ini dengan mengisi salah satu dari lima tingkat keparahan yaitu: tidak ada masalah, masalah ringan, masalah sedang, masalah berat dan tidak mampu (Opara dan Jaracz, 2010). EQ VAS adalah skala analog visual dengan rentang skala 0-100 yang diberi tanda “kesehatan terbaik yang dapat anda bayangkan” di skala 100 dan “kesehatan terburuk yang anda bayangkan” di skala nol. EQ VAS memberikan ukuran kuantitatif persepsi pasien terhadap kesehatan mereka secara keseluruhan (Euroqol, 2020).

Jumlah responden yang terlibat dalam penelitian ini adalah semua pasien yang bersedia menjadi responden (dibuktikan dengan menandatangani *informed consent* setelah diberikan penjelasan tentang penelitian) selama periode pengambilan data dan memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi. Kriteria inklusi adalah pasien *post stroke* rawat jalan yang berusia 17 tahun atau lebih. Sedangkan kriteria eksklusi adalah pasien *post stroke* yang memiliki data rekam medis

tidak lengkap, pasien yang tidak bisa berkomunikasi dengan baik dan pasien yang tidak bersedia menjadi responden. Kualitas hidup pasien *post stroke* dari kuesioner EQ-5D-5L ditentukan dengan menggunakan *value set* Indonesia yang telah dipublikasikan (Purba *et al.*, 2017). Sedangkan penilaian kualitas hidup pasien dengan menggunakan EQ-VAS langsung diambil dari pengisian skala analog visual vertikal. Analisis uji proporsi digunakan untuk membandingkan kualitas hidup pasien *post stroke* dan masyarakat Indonesia.

3. Hasil dan Pembahasan

3.1. Karakteristik responden penelitian (pasien *post stroke*)

Sebanyak 116 responden mengisi kuesioner, namun 7 pasien diekskusi karena tidak memenuhi kriteria (data pasien tidak lengkap), sehingga total responden yang dianalisis lebih lanjut adalah 109 (Tabel 1). Rata-rata umur pasien *post stroke* adalah 58 tahun dan satu pasien berusia masih muda yaitu 18 tahun. Prevalensi *stroke* meningkat seiring meningkatnya usia dan

Tabel 1. Persentase karakteristik demografi dan klinis pasien *post stroke* rujukan rumah sakit.

Karakteristik Pasien	N (%)
Jumlah Total Responden	109
Jenis Kelamin	
Laki-laki	60(55)
Perempuan	49(45)
Usia (Tahun)	
17-30	1(0,92)
31-50	23(21,10)
>50	85(77,98)
Mean±SD	58±12
Tingkat Pendidikan	
Rendah	39(35,78)
Menengah	55(50,46)
Tinggi	15(13,76)
Status Pernikahan	
Menikah	106 (97,25)
Belum menikah	3 (2,75)
Perkerjaan	
Bekerja	65 (59,63)
Tidak bekerja	44 (40,37)
Jumlah Diagnosis	
≤ 2	93(85,32)
>2	16(14,68)
Mean±SD	2±0,57
Jumlah Obat	
≤3	41(37,61)
>3	68(62,39)
Mean±SD	3,67±0,93

meningkat dua kali lipat setelah usia 45 tahun, 70% dari kasus *stroke* terjadi pada usia lebih dari 65 tahun (Kelly-Hayes, 2010). Pada penelitian ini persentase pasien *stroke* laki-laki (55%) sedikit lebih banyak dibandingkan perempuan. Dalam penelitian lain juga didapatkan hasil yang sama seperti di Budapest (Szocs *et al.*, 2020), China (Chen *et al.*, 2019; Lv *et al.*, 2021) dan Sri Lanka (Kariyawasam *et al.*, 2020), namun sebaliknya ada juga penelitian dengan jumlah pasien *stroke* perempuan lebih banyak (Xie *et al.*, 2006). Setengah dari responden memiliki tingkat pendidikan menengah dengan status pernikahan hampir semua responden telah menikah dan lebih dari setengah pasien masih bekerja. Dari karakteristik klinis pasien, rata-rata pasien memiliki dua diagnosis dan rata-rata jumlah obat rutin yang diminum pasien lebih dari tiga jenis obat. Sebesar 92% responden pada penelitian ini adalah pasien *stroke* iskemik. Penyakit lain yang banyak diderita pasien *stroke* adalah hipertensi (69%) dan diabetes melitus (25%) (Tabel 2). Hipertensi merupakan faktor resiko yang paling umum untuk *stroke*, dari 30 penelitian dilaporkan bahwa hipertensi diderita oleh 64% pasien *stroke* (Wajngarten dan Sampaio Silva, 2019). Selain hipertensi, resiko terjadinya *stroke* juga lebih tinggi pada populasi dengan diabetes (Wajngarten dan Sampaio Silva, 2019).

Tabel 2. Diagnosis dan penyakit penyerta pasien *post stroke* rujukan rumah sakit.

Diagnosis Responden	N	Persentase
Diagnosis utama		
<i>Stroke</i> iskemik	100	92
<i>Stroke</i> hemoragik	9	8
Penyakit penyerta		
Hipertensi	74	69
Diabetes melitus	27	25
Epilepsi	2	2
Neuropati	2	2
Atrial fibrilasi	1	1
Asma	1	1
Penyakit ginjal kronik	1	1

3.2. Kualitas hidup pasien *post stroke* versus masyarakat Indonesia (umum)

Kualitas hidup masyarakat Indonesia diperoleh dari hasil penelitian terdahulu yang telah dipublikasikan oleh Purba dkk. Jumlah responden yang digunakan oleh Purba dkk. adalah 1056 yang mewakili berbagai etnis di Indonesia (Jawa, Sunda, Sumatra, Madura, Bali, Sulawesi dll) (Purba *et al.*, 2018). Hasil penelitian ini menunjukkan nilai utilitas rata-rata pasien *post stroke* dengan menggunakan kuesioner EQ-5D-5L jauh lebih rendah (0,47) dibandingkan dengan masyarakat Indonesia (0,91), namun rata-rata skor hasil pengukuran menggunakan EQ-VAS tidak berbeda jauh (Tabel 3). Analisis statistik dengan *uji proporsi* didapatkan hasil nilai p kecil dari 0,001 dengan kuesioner EQ-5D-5L (Tabel 3). Hal ini menunjukkan bahwa terdapat perbedaan yang signifikan antara kualitas hidup pasien *post stroke* dengan masyarakat

Indonesia yang diukur dengan kuesioner EQ-5D-5L. Kualitas hidup yang diukur dengan EQ-VAS pada pasien *post stroke* dan masyarakat Indonesia tidak berbeda secara signifikan kecuali pada pasien dengan tingkat pendidikan tinggi ($p=0,035$).

Tabel 3. Perbandingan kualitas hidup pasien *post stroke* dan masyarakat umum Indonesia. Keterangan: * $P<0.001$ (Terdapat perbedaan signifikan kualitas populasi Indonesia dan pasien *post stroke* dengan EQ5D5L pada jenis kelamin, usia dan tingkat pendidikan); ** $P=0.035$ (Terdapat perbedaan signifikan kualitas hidup populasi Indonesia dan pasien *post stroke* dengan EQ-VAS pada tingkat pendidikan tinggi).

	Rata-rata $\pm$ SD EQ-VAS		Rata-rata $\pm$ SD EQ-5D-5L	
	Umum (N=1056)	Stroke (N=109)	Umum (N=1056)	Stroke (N=109)
Seluruh responden	79,39 $\pm$ 14,01	76,88 $\pm$ 10,81	0,91 $\pm$ 0,11	0,47 $\pm$ 0,16*
Jenis Kelamin				
Laki-laki	79,7 $\pm$ 13,48	77,00 $\pm$ 7,2	0,92 $\pm$ 0,1	0,47 $\pm$ 0,15*
Perempuan	79,08 $\pm$ 14,52	76,73 $\pm$ 14,20	0,9 $\pm$ 0,12	0,46 $\pm$ 0,18*
Usia (Tahun)				
17-30	80,54 $\pm$ 13,48	100 $\pm$ 0	0,91 $\pm$ 0,11	0,84 $\pm$ 0
31-50	79,42 $\pm$ 14,18	70,87 $\pm$ 7,36	0,92 $\pm$ 0,10	0,43 $\pm$ 0,14*
>50	76,88 $\pm$ 14,45	76,35 $\pm$ 11,43	0,89 $\pm$ 0,13	0,46 $\pm$ 0,16*
Tingkat pendidikan				
Rendah	76,64 $\pm$ 15,66	76,41 $\pm$ 15,17	0,91 $\pm$ 0,11	0,46 $\pm$ 0,19*
Menengah	79,92 $\pm$ 13,30	76,91 $\pm$ 7,55	0,91 $\pm$ 0,11	0,47 $\pm$ 0,16*
Tinggi	83,25 $\pm$ 11,40	78,00 $\pm$ 7,97**	0,92 $\pm$ 0,11	0,47 $\pm$ 0,11*

Terdapat perbedaan hasil pengukuran dengan menggunakan EQ-5D-5L dengan EQ-VAS. Pada kuesioner EQ-5D-5L nilai kualitas hidup pasien terbatas kepada lima dimensi pertanyaan, sedangkan EQ-VAS menilai kesehatan pasien melalui skala analog visual vertikal (EQ-5D, n.d.). Pada EQ-VAS pasien diminta menggambarkan kondisi kesehatan pasien secara umum dengan memberikan tanda pada skala, namun tidak diberikan batasan dimensi seperti pada kuesioner EQ-5D-5L. Penelitian sebelumnya pada populasi masyarakat umum di berbagai negara juga menemukan hasil yang berbeda antara EQ-VAS dan EQ-5D-5D (Bailey *et al.*, 2019; Hinz *et al.*, 2014; McCaffrey *et al.*, 2016; Yang *et al.*, 2018). Pada penelitian ini penilaian kualitas hidup dengan menggunakan EQ-5D-5L (0,91) memberikan hasil lebih tinggi dibandingkan dengan EQ-VAS (79,39) pada populasi umum, sedangkan pada pasien *post stroke*, nilai EQ-VAS (76,88) lebih tinggi dibandingkan EQ-5D-5L (0,47). Penelitian pada pasien *stroke* lainnya di Indonesia juga memberikan hasil yang sama yaitu skor EQ-VAS 70,24 dan rata-rata utilitas EQ-5D-5L adalah 0,376 (Muslimah *et al.*, 2019).

Rata-rata kualitas hidup laki-laki lebih tinggi dibandingkan perempuan, baik pada masyarakat umum maupun pasien *post stroke* dan yang berbeda secara signifikan adalah pada utilitas EQ-5D-5L. Penelitian di Trinidad dan Tobago pada populasi umum juga menunjukkan hasil yang sama (Bailey *et al.*, 2019), namun penelitian di Amerika Serikat memberikan hasil

yang berbeda, nilai kualitas hidup perempuan sedikit lebih tinggi dibanding laki-laki (Jiang *et al.*, 2021). Pada penelitian lain juga dinyatakan bahwa kualitas hidup pasien *post stroke* secara konsisten lebih jelek pada perempuan (Reeves *et al.*, 2008). Sebuah penelitian menyimpulkan bahwa perempuan dengan kesehatan fisik dan psikososial yang baik cenderung memiliki kualitas hidup yang lebih baik, sedangkan pada laki-laki kualitas hidup berhubungan dengan kondisi ekonomi, kesehatan dan psikososial yang baik (Campos *et al.*, 2014).

Berdasarkan karakteristik usia, secara keseluruhan kualitas hidup pasien *post stroke* lebih rendah dibandingkan dengan masyarakat Indonesia, namun pada pasien usia 17-30 tahun, kualitas hidup pasien *post stroke* lebih tinggi pada pengukuran EQ-VAS. Pada kelompok umur 17-30 tahun, hanya terdapat satu pasien, sedangkan jumlah responden usia 17-30 tahun adalah yang terbanyak pada masyarakat Indonesia. Karena hanya ada satu pasien, menurut peneliti, data ini masih kurang dan ini menjadi kelemahan dalam penelitian ini. Hal lain yang berbeda antara dua kelompok ini adalah semakin tinggi usia seseorang maka kualitas hidupnya semakin rendah di kelompok masyarakat Indonesia, namun tidak demikian halnya pada pasien *post stroke*.

Berdasarkan tingkat pendidikan, semakin tinggi tingkat pendidikan maka kualitas hidup semakin tinggi di kedua kelompok, namun nilai rata-rata kualitas hidup pasien *stroke* lebih rendah dibandingkan populasi Indonesia. Penelitian lain juga menunjukkan hasil yang sama (Bailey *et al.*, 2019). Masyarakat dengan pendidikan lebih tinggi memiliki kesehatan dan harapan hidup yang lebih baik dibandingkan dengan masyarakat berpendidikan lebih rendah (Raghupathi dan Raghupathi, 2020).

3.3. Kualitas hidup pasien *post stroke* versus masyarakat Indonesia berdasarkan dimensi EQ-5D-5L

3.3.1. Dimensi mobilitas

Terdapat perbedaan persentase yang cukup besar pada dimensi mobilitas antara populasi Indonesia dan pasien *post stroke*. Sebanyak 92,05% masyarakat Indonesia melaporkan tidak ada masalah pada dimensi mobilitas, namun sebaliknya hanya 1,83% pasien *post stroke* yang tidak bermasalah pada dimensi ini (Tabel 4). Pasien *post stroke* sebagian besar mengalami masalah ringan-sedang dalam dimensi mobilitas. Berdasarkan laporan sistematik review disimpulkan bahwa orang yang selamat dari *stroke* dapat mengalami penurunan mobilitas yang signifikan dibandingkan dengan orang tanpa cedera neurologi (Wesselhoff *et al.*, 2018). Perempuan *post stroke* lebih sedikit yang tidak bermasalah dan mengalami masalah ringan dibanding laki-laki, namun persentase perempuan mengalami masalah berat dalam mobilitas

lebih tinggi dibandingkan laki-laki. Penelitian lain memberikan hasil yang sama, yaitu nilai kualitas hidup perempuan lebih rendah dibandingkan laki-laki (Xie *et al.*, 2006).

Tabel 4. Persentase profil EQ-5D-5L dimensi mobilitas pada pasien *post stroke* dan masyarakat Indonesia (%).

	Tidak ada masalah		Masalah ringan		Masalah sedang		Masalah berat		Tidak mampu	
	umum	stroke	umum	stroke	umum	stroke	umum	stroke	umum	stroke
Semua responden	92,05	1,83	6,72	56,88	1,04	38,53	0,19	2,75	0	0
Jenis kelamin										
Laki-laki	95,08	0,00	4,17	60,00	0,57	38,33	0,19	1,67	0	0
Perempuan	89,02	4,08	9,28	53,06	1,52	38,78	0,19	4,08	0	0
Usia (Tahun)										
17-30	96,42	100	2,86	0	0,48	0,00	0,24	0	0	0
31-50	92,24	0	7,31	73,91	0,23	21,74	0,23	4,35	0	0
>50	82,41	1,18	13,57	52,94	4,02	43,53	0	2,35	0	0
Pendidikan										
Rendah	90,59	2,56	8,53	53,85	0,88	41,03	0	2,56	0	0
Menengah	92,2	1,82	6,17	58,18	1,45	36,36	0,18	3,64	0	0
Tinggi	94,55	0,00	4,85	60,00	0	40,00	0,61	0	0	0

Persentase pasien *post stroke* yang memiliki masalah berdasarkan karakteristik usia lebih tinggi dibandingkan masyarakat umum dengan persentase tertinggi adalah pada masalah ringan-sedang. Persentase masalah mobilitas yang paling tinggi pada pasien *stroke* berdasarkan pendidikan adalah pada masalah ringan dan sedang. Pada pasien dengan tingkat pendidikan tinggi tidak ditemukan pasien yang mengalami masalah berat. Pada suatu penelitian didapatkan hasil bahwa pasien *stroke* dengan tingkat pendidikan rendah memiliki prevalensi 1,55 kali mengalami masalah sedang-berat pada dimensi mobilitas (Shafrin *et al.*, 2017).

3.3.2. Dimensi perawatan diri

Perbedaan persentase yang sangat besar terdapat pada dimensi perawatan diri pada pasien *post stroke* dan masyarakat umum. Hampir semua pasien (92,66%) mengalami masalah, namun pada masyarakat umum hanya 1,89% yang bermasalah untuk dimensi ini (Tabel 5). Berdasarkan jenis kelamin, perempuan *post stroke* lebih banyak yang mengalami masalah sedang-berat dibandingkan laki-laki. Hasil ini sama dengan hasil penelitian di Jerman yaitu perempuan 1,89 kali lebih tinggi mengalami masalah sedang-berat dibandingkan laki-laki pada dimensi perawatan diri (Shafrin *et al.*, 2017).

Kelompok pasien usia >50 tahun mengalami masalah sedang-berat lebih tinggi dibandingkan kelompok usia lainnya. Tingkat pendidikan tinggi pada dimensi ini banyak yang mengalami masalah berat, namun persentasenya kecil pada masalah sedang. Pada penelitian lain, dikatakan bahwa pasien *stroke* dengan tingkat pendidikan lebih rendah memiliki peluang

2,1 kali untuk mengalami masalah sedang-berat pada dimensi perawatan diri (Shafrin *et al.*, 2017).

Tabel 5. Persentase profil EQ-5D-5L dimensi perawatan diri pada pasien *post stroke* dan masyarakat Indonesia (%).

	Tidak ada masalah		Masalah ringan		Masalah sedang		Masalah berat		Tidak mampu	
	umum	stroke	umum	stroke	umum	stroke	umum	stroke	umum	stroke
Semua repsonden	98,11	7,34	1,71	73,39	0,09	14,68	0,09	4,59	0	0
Jenis kelamin										
Laki-laki	98,11	8,33	1,89	75,00	0	13,33	0	3,33	0	0
Perempuan	98,11	6,12	1,52	71,43	0,19	16,33	0,19	6,12	0	0
Usia (Tahun)										
17-30	98,57	100	1,43	0	0	0	0	0	0	0
31-50	98,86	8,70	1,14	78,26	0	13,04	0	0	0	0
>50	95,48	5,88	3,52	72,94	0,5	15,29	0,5	5,88	0	0
Pendidikan										
Rendah	97,06	5,13	2,65	76,92	0,29	12,82	0	5,13	0	0
Menengah	98,37	9,09	1,45	69,09	0	18,18	0,18	3,64	0	0
Tinggi	99,39	6,67	0,61	80,00	0	6,67	0	6,67	0	0

3.3.3. Dimensi aktifitas sehari-hari

Masyarakat umum pada dimensi aktifitas sehari-hari sebanyak 89,2% melaporkan tidak ada masalah, sedangkan pada pasien *post stroke* hanya 1,83% yang tidak bermasalah, bahkan pada pasien *post stroke* ditemukan masalah berat dan tidak mampu (Tabel 6). Berdasarkan karakteristik jenis kelamin, pada masyarakat umum laki-laki lebih banyak yang tidak bermasalah pada dimensi ini, namun pada pasien *post stroke* sebaliknya, hanya pasien perempuan yang melaporkan tidak ada masalah, sedangkan semua pasien laki-laki mengalami masalah dengan persentase paling besar pada masalah ringan-sedang.

Tabel 6. Persentase profil EQ-5D-5L dimensi aktifitas sehari-hari pada pasien *post stroke* dan masyarakat Indonesia (%).

	Tidak ada masalah		Masalah ringan		Masalah sedang		Masalah berat		Tidak mampu	
	umum	stroke	umum	stroke	umum	stroke	umum	stroke	umum	stroke
Semua responden	89,2	1,83	9,66	64,22	1,14	26,61	0	4,59	0	2,75
Jenis kelamin										
Laki-laki	91,67	0	7,77	66,67	0,57	25,00	0	5,00	0	3,33
Perempuan	86,74	4,08	11,55	61,22	1,71	28,57	0	4,08	0	2,04
Usia (Tahun)										
17-30	88,54	100	10,02	0,00	1,43	0	0	0	0	0
31-50	91,78	0	7,99	65,22	0,23	30,43	0	4,35	0	0
>50	84,92	1,18	12,56	64,71	2,51	25,88	0	4,71	0	3,53
Pendidikan										
Rendah	90,88	2,56	7,94	66,67	1,18	20,51	0	5,13	0	5,13
Menengah	87,3	1,82	11,98	60,00	0,73	30,91	0	5,45	0	1,82
Tinggi	92,12	0	5,46	73,33	2,42	26,67	0	0	0	0

Persentase laki-laki juga lebih tinggi dari perempuan pada masalah berat dan tidak mampu dari dimensi aktifitas sehari-hari. Namun berdasarkan hasil penelitian sebelumnya dikatakan bahwa perempuan *post stroke* lebih tergantung kepada orang lain dalam melakukan aktifitas sehari-hari dibandingkan laki-laki (Liljehult *et al.*, 2021).

Karakteristik usia masalah yang paling sering dilaporkan adalah masalah ringan sampai sedang pada pasien *post stroke* sedangkan pada masyarakat umum lebih banyak laporan tidak ada masalah. Pada dimensi ini ditemukan masalah berat pada pasien *stroke* dengan persentase lebih tinggi pada usia lebih dari 50 tahun. Pada kelompok lebih dari 50 tahun ini juga dilaporkan sebanyak 3,53% tidak mampu melakukan aktifitas sehari-hari. Berdasarkan tingkat pendidikan, laporan tertinggi pada pasien *stroke* adalah masalah ringan-sedang. Namun pada masalah berat dan tidak mampu hanya dilaporkan pasien dengan tingkat pendidikan rendah-menengah.

3.3.4. Dimensi rasa sakit/ tidak nyaman

Dimensi rasa sakit dan tidak nyaman sejumlah 60,32% masyarakat umum melaporkan tidak ada masalah dan 3,67% pada pasien *post stroke* (Tabel 7). Hal yang menarik pada dimensi ini adalah ditemukan laporan masalah berat pada masyarakat umum, sedangkan pada pasien *post stroke* tidak ditemukan. Namun pada kategori tidak mampu hanya ditemukan pada pasien *post stroke* dengan persentase 0,92%. Masalah rasa sakit atau tidak nyaman dengan kategori berat dan tidak mampu hanya dilaporkan oleh responden perempuan baik di kelompok umum maupun pasien *post stroke*.

Tabel 7. Persentase profil EQ-5D-5L dimensi rasa sakit/tidak nyaman pada pasien *post stroke* dan masyarakat Indonesia (%).

	Tidak ada masalah		Masalah ringan		Masalah sedang		Masalah berat		Tidak mampu	
	umum	stroke	umum	stroke	umum	stroke	umum	stroke	umum	stroke
Semua responder	60,32	3,67	36,55	85,32	2,56	10,09	0,57	0	0	0,92
Jenis kelamin										
Laki-laki	63,83	3,33	34,09	83,33	2,08	13,33	0	0	0	0
Perempuan	56,82	4,08	39,02	87,76	3,03	6,12	1,14	0	0	2,04
Usia (Tahun)										
17-30	63,01	0	35,08	100	1,43	0	0,48	0	0	0
31-50	62,33	4,35	34,7	82,61	2,28	13,04	0,68	0	0	0
>50	50,25	3,53	43,72	85,88	5,53	9,41	0,5	0	0	1,18
Pendidikan										
Rendah	60	5,13	35,59	76,92	3,82	17,95	0,59	0	0	0
Menengah	60,8	3,64	36,48	89,09	2	5,45	0,73	0	0	1,82
Tinggi	59,39	0	38,79	93,33	1,82	6,67	0	0	0	0

Berdasarkan usia hanya kelompok pasien *post stroke* yang lebih dari 50 tahun yang melaporkan tidak mampu pada dimensi ini. Pasien *post stroke* dengan tingkat pendidikan rendah juga melaporkan tidak mampu. Nyeri dan rasa tidak nyaman merupakan hal yang umum

terjadi pada pasien setelah serangan *stroke*, diperkirakan prevalensinya 10,6% pada pasien *stroke* iskemik (O'Donnell *et al.*, 2013; Treister *et al.*, 2017). Prediktor nyeri *post stroke* meliputi keparahan *stroke*, jenis kelamin perempuan, konsumsi alkohol, penggunaan statin, gejala depresi, diabetes melitus, rejimen antitrombotik dan penyakit pembuluh darah perifer (O'Donnell *et al.*, 2013).

3.3.5. Dimensi depresi/kecemasan

Pada dimensi depresi sebanyak 65,72% masyarakat Indonesia melaporkan tidak ada masalah, dan 25,69% pada pasien *post stroke* (Tabel 8). Persentase masalah tertinggi adalah masalah ringan baik pada pasien *post stroke* maupun masyarakat umum. Pada dimensi ini tidak ditemukan laporan tidak mampu pada pasien *stroke*, namun dilaporkan 0,19% pada masyarakat umum. Masyarakat umum laki-laki, usia 17-30 tahun, dan pendidikan menengah melaporkan adanya ketidakmampuan dalam dimensi ini. Depresi pasca serangan *stroke* (*Post Depression Stroke/PSD*) merupakan salah satu komplikasi *stroke* yang mempengaruhi sepertiga penderita *stroke*. Komplikasi ini memperburuk kualitas hidup pasien dan meningkatkan mortalitas (Towfighi *et al.*, 2017).

Tabel 8. Persentase profil EQ-5D-5L dimensi depresi/kecemasan pada pasien *post stroke* dan masyarakat Indonesia (%).

	Tidak ada masalah		Masalah ringan		Masalah sedang		Masalah berat		Tidak mampu	
	umum	stroke	umum	stroke	umum	stroke	umum	stroke	umum	stroke
Semua responden	65,72	25,69	28,22	65,14	5,49	6,42	0,38	2,75	0,19	0
Jenis kelamin										
Laki-laki	68,56	25,00	26,14	68,33	4,55	5,00	0,38	1,67	0,38	0
Perempuan	62,88	26,53	30,3	61,22	6,44	8,16	0,38	4,08	0	0
Usia (Tahun)										
17-30	59,9	0	30,31	100	8,59	0	0,72	0	0,48	0
31-50	70,32	26,09	25,8	60,87	3,65	8,70	0,23	4,35	0	0
>50	67,84	25,88	29,15	65,88	3,02	5,88	0	2,35	0	0
Pendidikan										
Rendah	65,88	25,64	27,65	66,67	6,18	5,13	0,29	2,56	0	0
Menengah	65,88	27,27	28,68	63,64	4,54	7,27	0,54	1,82	0,36	0
Tinggi	64,85	20,00	27,88	66,67	7,27	6,67	0	6,67	0	0

Penelitian ini memiliki keterbatasan yaitu jumlah sampel yang masih sedikit dan data klinis pasien yang diambil juga terbatas. Selain itu kuesioner yang digunakan untuk menilai kualitas hidup adalah kuesioner general, tidak spesifik untuk pasien *stroke*. Perlu dilakukan penelitian lebih lanjut dengan responden lebih banyak dan mewakili berbagai etnis yang ada di Indonesia dengan data yang dikumpulkan lebih lengkap, terutama data klinis pasien.

4. Kesimpulan

Ada perbedaan yang signifikan nilai utilitas EQ-5D-5L pasien *post stroke* dengan masyarakat Indonesia namun skor EQ-VAS tidak berbeda secara signifikan. Berdasarkan kuesioner EQ-5D-5L dan EQ VAS kualitas hidup masyarakat Indonesia lebih baik dibandingkan pasien *post stroke*.

Ucapan Terimakasih

Penulis mengucapkan terima kasih kepada pihak rumah sakit yang telah memberikan izin pengambilan data penelitian.

Deklarasi Konflik Kepentingan

Penulis menyatakan tidak ada konflik kepentingan terhadap naskah ini.

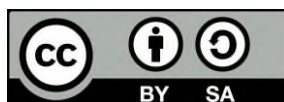
Daftar Pustaka

- Augustovski, F., Rey-Ares, L., Irazola, V., Garay, O. U., Gianneo, O., Fernández, G., Morales, M., Gibbons, L., dan Ramos-Goñi, J. M. (2016). An EQ-5D-5L value set based on Uruguayan population preferences. *Quality of Life Research: An International Journal of Quality of Life Aspects of Treatment, Care and Rehabilitation*, 25(2), 323–333. <https://doi.org/10.1007/S11136-015-1086-4>
- Bailey, H., Janssen, M. F., Foucade, A. La, dan Kind, P. (2019). EQ-5D-5L population norms and health inequalities for Trinidad and Tobago. *PLOS ONE*, 14(4), e0214283. <https://doi.org/10.1371/JOURNAL.PONE.0214283>
- Baumann, M., Le Bihan, E., Chau, K., dan Chau, N. (2014). Associations between quality of life and socioeconomic factors, functional impairments and dissatisfaction with received information and home-care services among survivors living at home two years after stroke onset. *BMC Neurology*, 14(1), 1–12. <https://doi.org/10.1186/1471-2377-14-92/TABLES/4>
- Campos, A. C. V., Ferreira, E. F. e., Vargas, A. M. D., dan Albala, C. (2014). Aging, Gender and Quality of Life (AGEQOL) study: Factors associated with good quality of life in older Brazilian community-dwelling adults. *Health and Quality of Life Outcomes*, 12(1), 1–11. <https://doi.org/10.1186/S12955-014-0166-4/TABLES/4>
- Carod-Artal, F. J., dan Egido, J. A. (2009). Quality of Life after Stroke: The Importance of a Good Recovery. *Cerebrovascular Diseases*, 27(Suppl. 1), 204–214. <https://doi.org/10.1159/000200461>
- Chen, Q., Cao, C., Gong, L., dan Zhang, Y. (2019). Health related quality of life in stroke patients and risk factors associated with patients for return to work. *Medicine (United States)*, 98(16). <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000015130>
- De Graaf, J. A., Visser-Meily, J. M., Schepers, V. P., Baars, A., Kappelle, L. J., Passier, P. E., Wermer, M. J., De Wiy, D. C., dan Posy, M. W. (2021). Comparison between EQ-5D-5L and PROMIS-10 to evaluate health-related quality of life 3 months after stroke: A cross-sectional multicenter study. *European Journal of Physical and Rehabilitation Medicine*, 57(3), 337–346. <https://doi.org/10.23736/S1973-9087.21.06335-8>
- Encheva, M., Djambazov, S., Vekov, T., dan Golicki, D. (2020). EQ-5D-5L Bulgarian population norms. *The European Journal of Health Economics: HEPAC: Health Economics in Prevention and Care*, 21(8), 1169–1178. <https://doi.org/10.1007/S10198-020-01225-5>
- Euroqol. (2020). User Guide User Guide. *Computer*, September, 169–232. www.impact-test.co.uk
- Garcia-Gordillo, M. A., Adsuar, J. C., dan Olivares, P. R. (2016). Normative values of EQ-

- 5D-5L: in a Spanish representative population sample from Spanish Health Survey, 2011. *Quality of Life Research: An International Journal of Quality of Life Aspects of Treatment, Care and Rehabilitation*, 25(5), 1313–1321. <https://doi.org/10.1007/S11136-015-1164-7>
- Haraldstad, K., Wahl, A., Andenæs, R., Andersen, J. R., Andersen, M. H., Beisland, E., Borge, C. R., Engebretsen, E., Eisemann, M., Halvorsrud, L., Hanssen, T. A., Haugstvedt, A., Haugland, T., Johansen, V. A., Larsen, M. H., Løvereide, L., Løyland, B., Kvarme, L. G., Moons, P., and Helseth, S. (2019). A systematic review of quality of life research in medicine and health sciences. *Quality of Life Research*, 28(10), 2641. <https://doi.org/10.1007/S11136-019-02214-9>
- Herdman, M., Gudex, C., Lloyd, A., Janssen, M., Kind, P., Parkin, D., Bonser, G., dan Badia, X. (2011). Development and preliminary testing of the new five-level version of EQ-5D (EQ-5D-5L). *Quality of Life Research: An International Journal of Quality of Life Aspects of Treatment, Care and Rehabilitation*, 20(10), 1727–1736. <https://doi.org/10.1007/S11136-011-9903-X>
- Hinz, A., Kohlmann, T., Stöbel-Richter, Y., Zenger, M., dan Brähler, E. (2014). The quality of life questionnaire EQ-5D-5L: psychometric properties and normative values for the general German population. *Quality of Life Research: An International Journal of Quality of Life Aspects of Treatment, Care and Rehabilitation*, 23(2), 443–447. <https://doi.org/10.1007/S11136-013-0498-2>
- Hobbins, A., Barry, L., Kelleher, D., dan O'Neill, C. (2018). The health of the residents of Ireland: Population norms for Ireland based on the EQ-5D-5L descriptive system - a cross sectional study. *HRB Open Research*, 1, 22. <https://doi.org/10.12688/HRBOPENRES.12848.1>
- Hołownia-Voloskova, M., Tarbasteaev, A., dan Golicki, D. (2021). Population norms of health-related quality of life in Moscow, Russia: the EQ-5D-5L-based survey. *Quality of Life Research*, 30(3), 831–840. <https://doi.org/10.1007/S11136-020-02705-0/TABLES/5>
- Jiang, R., Janssen, M. F. B., dan Pickard, A. S. (2021). US population norms for the EQ-5D-5L and comparison of norms from face-to-face and online samples. *Quality of Life Research: An International Journal of Quality of Life Aspects of Treatment, Care and Rehabilitation*, 30(3), 803–816. <https://doi.org/10.1007/S11136-020-02650-Y>
- Kariyawasam, P. N., Pathirana, K. D., dan Hewage, D. C. (2020). Factors associated with health related quality of life of patients with stroke in Sri Lankan context. *Health and Quality of Life Outcomes*, 18(1), 1–10. <https://doi.org/10.1186/S12955-020-01388-Y/TABLES/4>
- Kelly-Hayes, M. (2010). Influence of Age and Health Behaviors on Stroke Risk: Lessons from Longitudinal Studies. *Journal of the American Geriatrics Society*, 58(Suppl 2), S325. <https://doi.org/10.1111/J.1532-5415.2010.02915.X>
- Kemenkes RI. (2018). Hasil Riset Kesehatan Dasar Tahun 2018. *Kementrian Kesehatan RI*, 53(9), 1689–1699. https://kesmas.kemkes.go.id/assets/upload/dir_519d41d8cd98f00/files/Hasil-risikesdas-2018_1274.pdf
- Liljehult, M. M., von Euler-Chelpin, M. C., Christensen, T., Buus, L., Stokholm, J., dan Rosthøj, S. (2021). Sex differences in independence in activities of daily living early in stroke rehabilitation. *Brain and Behavior*, 11(8). <https://doi.org/10.1002/BRB3.2223>
- Lv, Y., Sun, Q., Li, J., Zhang, W., He, Y., dan Zhou, Y. (2021). Disability Status and Its Influencing Factors Among Stroke Patients in Northeast China: A 3-Year Follow-Up Study. *Neuropsychiatric Disease and Treatment*, 17, 2567–2573. <https://doi.org/10.2147/NDT.S320785>
- McCaffrey, N., Kaambwa, B., Currow, D. C., dan Ratcliffe, J. (2016). Health-related quality of life measured using the EQ-5D-5L: South Australian population norms. *Health and*

- Quality of Life Outcomes*, 14(1). <https://doi.org/10.1186/S12955-016-0537-0>
- Mukherjee, D., dan Patil, C. G. (2011). Epidemiology and the Global Burden of Stroke. *World Neurosurgery*, 76(6), S85–S90. <https://doi.org/10.1016/J.WNEU.2011.07.023>
- Muslimah, T M Andayani, R Pinzon, D. E. *et al.* (2019). Evaluation Of Health Related Quality of Life Among Ischaemic Stroke Patient In Indonesia Using EQ-5D-5L. *INternational Journal of Civil Engineering Ang Technology (IJCIET)*, 2(3), 54–59.
- O'Donnell, M. J., Diener, H. C., Sacco, R. L., Panju, A. A., Vinisko, R., dan Yusuf, S. (2013). Chronic Pain Syndromes After Ischemic Stroke. *Stroke*, 44(5), 1238–1243. <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.111.671008>
- Opara, J. A., dan Jaracz, K. (2010). Quality of life of post-stroke patients and their caregivers. *Journal of Medicine and Life*, 3(3), 216. <https://doi.org/10.4172/2329-9096.1000387>
- Poder, T. G., Carrier, N., dan Kouakou, C. R. C. (2020). Quebec Health-Related Quality-of-Life Population Norms Using the EQ-5D-5L: Decomposition by Sociodemographic Data and Health Problems. *Value in Health: The Journal of the International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research*, 23(2), 251–259. <https://doi.org/10.1016/J.JVAL.2019.08.008>
- Prevolnik Rupel, V., dan Ogorevc, M. (2020). EQ-5D-5L Slovenian population norms. *Health and Quality of Life Outcomes*, 18(1), 1–12. <https://doi.org/10.1186/S12955-020-01584-W/TABLES/4>
- Purba, F. D., Hunfeld, J. A. M., Iskandarsyah, A., Fitriana, T. S., Sadarjoen, S. S., Passchier, J., dan Busschbach, J. J. V. (2018). Quality of life of the Indonesian general population: Test-retest reliability and population norms of the EQ-5D-5L and WHOQOL-BREF. *PLoS ONE*, 13(5). <https://doi.org/10.1371/JOURNAL.PONE.0197098>
- Purba, F. D., Hunfeld, J. A. M., Iskandarsyah, A., Fitriana, T. S., Sadarjoen, S. S., Ramos-Goñi, J. M., Passchier, J., dan Busschbach, J. J. V. (2017). The Indonesian EQ-5D-5L Value Set. *PharmacoEconomics*, 35(11), 1153–1165. <https://doi.org/10.1007/S40273-017-0538-9/TABLES/4>
- Raghupathi, V., dan Raghupathi, W. (2020). The influence of education on health: An empirical assessment of OECD countries for the period 1995-2015. *Archives of Public Health*, 78(1), 1–18. <https://doi.org/10.1186/S13690-020-00402-5/FIGURES/17>
- Ramos-Lima, M. J. M., Brasileiro, I. de C., de Lima, T. L., dan Braga-Neto, P. (2018). Quality of life after stroke: Impact of clinical and sociodemographic factors. *Clinics*, 73, 1–7. <https://doi.org/10.6061/clinics/2017/e418>
- Reeves, M. J., Bushnell, C. D., Howard, G., Gargano, J. W., Duncan, P. W., Lynch, G., Khatiwoda, A., dan Lisabeth, L. (2008). Sex differences in stroke: epidemiology, clinical presentation, medical care, and outcomes. *Lancet Neurology*, 7(10), 915. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(08\)70193-5](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(08)70193-5)
- Shafirin, J., Sullivan, J., Goldman, D. P., dan Gill, T. M. (2017). The association between observed mobility and quality of life in the near elderly. *PLoS ONE*, 12(8). <https://doi.org/10.1371/JOURNAL.PONE.0182920>
- Szocs, I., Dobi, B., Lam, J., Orban-Kis, K., Hakkinen, U., Belicza, E., Bereczki, D., dan Vastagh, I. (2020). Health related quality of life and satisfaction with care of stroke patients in Budapest: A substudy of the EuroHOPE project. *PLoS ONE*, 15(10). <https://doi.org/10.1371/JOURNAL.PONE.0241059>
- Teni, F. S., Gerdtham, U. G., Leidl, R., Henriksson, M., Åström, M., Sun, S., dan Burström, K. (2021). Inequality and heterogeneity in health-related quality of life: findings based on a large sample of cross-sectional EQ-5D-5L data from the Swedish general population. *Quality of Life Research*, 31(3), 697–712. <https://doi.org/10.1007/S11136-021-02982-3/TABLES/5>
- Towfighi, A., Ovbiagele, B., El Hussein, N., Hackett, M. L., Jorge, R. E., Kissela, B. M., Mitchell, P. H., Skolarus, L. E., Whooley, M. A., dan Williams, L. S. (2017). Poststroke

- Depression: A Scientific Statement for Healthcare Professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*, 48(2), e30–e43. <https://doi.org/10.1161/STR.0000000000000113>
- Treister, A. K., Hatch, M. N., Cramer, S. C., dan Chang, E. Y. (2017). Demystifying post-stroke pain: from etiology to treatment. *PM & R: The Journal of Injury, Function, and Rehabilitation*, 9(1), 63. <https://doi.org/10.1016/J.PMRJ.2016.05.015>
- Wajngarten, M., & Sampaio Silva, G. (2019). Hypertension and Stroke: Update on Treatment. *European Cardiology Review*, 14(2), 111. <https://doi.org/10.15420/ECR.2019.11.1>
- Wesselhoff, S., Hanke, T. A., dan Evans, C. C. (2018). Community mobility after stroke: a systematic review. <https://doi.org/10.1080/10749357.2017.1419617>, 25(3), 224–238. <https://doi.org/10.1080/10749357.2017.1419617>
- Xie, J., Wu, E. Q., Zheng, Z. J., Croft, J. B., Greenlund, K. J., Mensah, G. A., dan Labarthe, D. R. (2006). Impact of stroke on health-related quality of life in the noninstitutionalized population in the United States. *Stroke*, 37(10), 2567–2572. <https://doi.org/10.1161/01.STR.0000240506.34616.10>
- Yang, Z., Busschbach, J., Liu, G., dan Luo, N. (2018). EQ-5D-5L norms for the urban Chinese population in China 11 Medical and Health Sciences 1117 Public Health and Health Services. *Health and Quality of Life Outcomes*, 16(1), 1–9. <https://doi.org/10.1186/S12955-018-1036-2/TABLES/5>



© 2023 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 Pemberian Ekstrak Buah Mengkudu (*Morinda citrifolia* Linn) terhadap Respon Inflamasi Tikus yang diinduksi Kolitis

Tri Fitri Yana Utami^{1,2}, Muhammad Novrizal Abdi Sahid^{3,4*}, Edianti³ dan Ika Puspita Sari⁵

¹Fakultas Farmasi, Universitas Gadjah Mada, Yogyakarta, Jl. Sekip Utara, Yogyakarta, Indonesia, 55281

²Departemen Farmakologi dan Farmasi Klinik, Fakultas Farmasi dan Teknologi, Universitas Al Irsyad Cilacap, Jl. Cerme, Cilacap, Jawa Tengah, Indonesia, 55584

³Departemen Kimia Farmasi, Fakultas Farmasi, Universitas Gadjah Mada, Jl. Sekip Utara, Yogyakarta, Indonesia, 55281

⁴Curcumin Research Centre, Fakultas Farmasi, Universitas Gadjah Mada, Jl. Sekip Utara, Yogyakarta, Indonesia, 55281

⁵Departemen Farmakologi dan Farmasi Klinik, Fakultas Farmasi, Universitas Gadjah Mada, Jl. Sekip Utara, Yogyakarta, Indonesia, 55281

*email korespondensi: m.novrizala@ugm.ac.id

Diterima 16 Februari 2023, Disetujui 03 Oktober 2023, Dipublikasi 20 Oktober 2023

Abstrak: Kolitis Ulseratif (KU) merupakan penyakit peradangan usus yang dapat berkembang menjadi kanker usus dan akan meningkatkan kematian jika tidak tertangani dengan baik. Pengobatan KU dilakukan dengan pemberian kortikosteroid, imunosupresan dan agen biologis, namun hal itu dapat menyebabkan munculnya penyakit lainnya. Mengkudu (*Morinda citrifolia* Linn) mengandung senyawa flavonoid yang mampu memberikan efek preventif dan terapeutik dengan menurunkan sitokin proinflamasi sehingga diperkirakan dapat memperbaiki kondisi KU. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui efek pemberian Ekstrak Buah Mengkudu (EBM) terhadap KU pada tikus yang diinduksi asam asetat. EBM diperoleh dari ekstraksi metode maserasi menggunakan pelarut etanol 70%. Induksi KU dilakukan pada tikus *Sprague Dawley* menggunakan 2% asam asetat. Tikus dibagi menjadi 6 kelompok, yaitu: K1 (kontrol normal); K2 (kontrol negatif); K3 (Kontrol positif); K4, K5 dan K6 yaitu perlakuan berturut-turut diberi EBM dosis 100 mg/kgBB, 200 mg/kgBB dan 400 mg/kgBB. Kemudian dilakukan pengamatan respon inflamasi dengan parameter skoring penilaian indeks aktivitas penyakit (IAP) kolitis (berat badan, konsistensi feses, dan keberadaan darah pada feses), makroskopi lesi kolon serta rasio berat kolon/panjang kolon. Hasil penelitian ini menunjukkan bahwa EBM berpengaruh pada penurunan skor IAP KU, makroskopi lesi kolon dan rasio berat kolon/ panjang kolon pada dosis 100 mg/kgBB, 200 mg/kgBB, dan 400 mg/kgBB dimana dosis 400 mg/kgBB menunjukkan aktivitas yang lebih baik dan menunjukkan perbedaan signifikan ($p < 0,05$) dibandingkan kontrol negatif. EBM memberikan respon yang baik pada kondisi KU jika dinilai dengan parameter tersebut. Perbaikan respon inflamasi pada KU oleh EBM, menjadikan EBM sebagai kandidat pengobatan KU yang potensial.

Kata kunci: Kolitis; Ekstrak buah mengkudu; Terapi alternative; Indeks aktivitas penyakit; Inflamasi

Abstract. The Effect of Administration of Morinda Fruit Extract (*Morinda citrifolia* Linn) on the Inflammatory Response of Rats-Induced Colitis. Ulcerative Colitis (UC) is an inflammatory bowel disease that can develop into bowel cancer and will increase death if not handled properly. Treatment of UC is done by administering corticosteroids, immunosuppressants and biologic agents, but this can cause other diseases to emerge. *Morinda citrifolia* Linn contains flavonoid compounds which are able to provide preventive and therapeutic effects by reducing proinflammatory cytokines so that it is thought to improve the condition of UC. This study was conducted to determine the effect of Morinda Fruit Extract (MFE) on UC in acetic acid-induced rats. MFE was obtained from the extraction of the maceration method using 70% ethanol solvent. UC induction was carried out in Sprague Dawley

rats using 2% acetic acid. Mice were divided into 6 groups namely K1 (normal control); K2 (negative control); K3 (positive control); K4, K5 and K6 was EBM doses of 100 mg/kgBW, 200 mg/kgBW and 400 mg/kgBW, respectively. Then the inflammatory response was observed with the scoring parameter assessing colitis disease activity index (DAI) (weight, stool consistency and the presence of blood in the stool), macrocopies of colonic lesions and the ratio of colonic weight/colon length. The results of this study indicated that MFE has an effect on reducing the DAI UC score, macroscopic colonic lesions and the ratio of colonic weight/colon length at doses of 100 mg/kgBW, 200 mg/kgBW, and 400 mg/kgBW where the dose of 400 mg/kgBW showed greater activity and showed a significant difference ($p < 0.05$) compared to the negative control. MFE responded well to UC conditions when assessed by these parameters. Improvement of the inflammatory response in UC by MFE, made MFE a potential candidate for treatment of UC.

Keywords: Ulcerative colitis; Morinda fruit extract; Acetic acid; Disease activity index

1. Pendahuluan

Insidensi kolitis ulseratif (KU) di dunia telah meningkat dalam beberapa tahun belakangan (Rubin *et al.*, 2012). Antara tahun 1990 sampai 2017, kenaikan penderita dari 3,7 juta menjadi 6.8 juta orang, yang artinya meningkat sebesar 85,1% pada kasus umum global *inflammatory bowel disease* (IBD) (Alatab, 2020). Walaupun kasusnya di Asia juga terus meningkat, tingkat insidensi KU tertinggi terjadi di Amerika Utara dan Eropa utara yaitu mencapai 9 – 20 kasus per 100.000 penduduk per tahun dan puncak kejadian tertinggi pada usia 15 – 30 tahun. Beberapa laporan menjelaskan bahwa perkiraan risiko kanker terkait KU pada usia 10, 20, dan 30 tahun adalah 0,5-2%; 1,1-8%; dan 18% (Yamaguchi *et al.*, 2018). Penyakit ini memiliki etiologi yang tidak diketahui, tetapi respon kekebalan tubuh dan stres oksidatif dianggap sebagai kontributor utama perkembangan dan eksaserbasi KU (Jeon *et al.*, 2020). Patofisiologis KU secara umum diawali oleh adanya infeksi bakteri pada individu rentan dan dipengaruhi faktor genetik, kerusakan pada epitel *barrier*, gangguan imun, dan faktor lingkungan (Liu *et al.*, 2020; Mahfuz, 2013).

KU yang kronis dan berulang merupakan salah satu faktor utama penyebab kanker kolorektal. Keadaan tersebut sesuai dengan lokasi KU, dimana hampir 95% lokasi KU berada di daerah rektum (Sayuti, 2019). Penghambatan jalur aktivasi *reactive oxygen species* (ROS) dan peningkatan ekspresi beberapa *barrier forming protein* pada sel-sel intestinal (*intestinal barrier*) seperti Claudin-3, Occludin, dan ZO-1 merupakan bagian penghambatan inflamasi pada IBD (Mayangsari dan Suzuki, 2018; Suzuki, 2013). Beberapa studi klinis pada pasien juga menunjukkan bahwa peningkatan sitokin proinflamasi IL-6, IL-8 dan TNF- α pada serum dan jaringan kolon menjadi indikator adanya kondisi kolitis yang aktif (Vainer *et al.*, 2018).

Pengobatan pada KU adalah untuk meringankan gejala klinis, menginduksi dan mempertahankan remisi, mempromosikan penyembuhan mukosa, dan mengurangi kekambuhan (Kobayashi *et al.*, 2020). Selama beberapa tahun sulfasalazine digunakan sebagai standar pengobatan KU (Shin *et al.*, 2020), dan beberapa terapi lain juga digunakan seperti 5-

aminosalisilat, kortikosteroid, imunosupresan, dan agen biologis. Namun, penggunaan jangka panjang dari obat ini menyebabkan konsekuensi yang tidak menguntungkan termasuk hepatotoksitas, gangguan darah, penyakit kardiovaskular, nefrotoksitas, dan penekanan sumsum tulang (da Silva *et al.*, 2021; Shin *et al.*, 2020). Pemberian zat alami sebagai pengobatan dapat menjadi pilihan untuk terapi baru, dengan harapan dapat meminimalkan efek samping (Ali *et al.*, 2017; Pastrelo *et al.*, 2017).

Pemanfaatan tanaman sebagai pengobatan KU telah diteliti. Sebelumnya seledri telah memperlihatkan aktivitas antikolitis (Dewangga *et al.*, 2022; Saputra *et al.*, 2022). Mengkudu (*Morinda citrifolia* Linn) merupakan tanaman lain yang memiliki potensi antikolitis. Polisakarida pada mengkudu dapat menurunkan ekspresi sitokin proinflamasi dan menghambat produksi oksida nitrat (NO), menurunkan regulasi ekspresi IKK α/β , I- κ B α , dan NF- κ B, p65, dan siklooksigenase-2 (COX-2), yang berarti menunjukkan aktivitas antiinflamasi potensial (Batista *et al.*, 2020; Lee *et al.*, 2020; Sousa *et al.*, 2018). Mengkudu secara klinis dapat digunakan pada kondisi peradangan, kanker, diabetes dan infeksi bakteri dan virus (Singh dan Sharma, 2020).

Adanya hasil penelitian mengenai efek antiinflamasi pada mengkudu menjadikan mengkudu sebagai kandidat terapi pada penyakit KU. Namun penelitian tentang aktifitas antiinflamasi ekstrak buah mengkudu secara spesifik pada penyakit KU belum banyak dilakukan. Tujuan dari penelitian yang akan dilakukan ini adalah untuk mengetahui efek pemberian Ekstrak Buah Mengkudu (EBM) terhadap kondisi KU pada tikus yang diinduksi asam asetat. Pemberian asam asetat secara intrarektal dapat menginduksi peradangan mukosa dan kerusakan jaringan yang mirip dengan patologi KU serta memiliki gambaran histopatologi yang sama pada manusia (Owusu *et al.*, 2020; Randhawa *et al.*, 2014). Pengamatan dilakukan meliputi Indek Aktivitas Penyakit (IAP) dengan kriteria penurunan berat badan, konsistensi feses dan ada tidaknya keberadaan darah pada feses, serta pengamatan secara makroskopis kolon.

2. Bahan dan Metode

2.1. Bahan

Buah mengkudu diambil dari Cilacap, Jawa Tengah, Indonesia. Tanaman ini telah diidentifikasi di Departemen Biologi Farmasi, Fakultas Farmasi, Universitas Gadjah Mada, Yogyakarta, Indonesia dengan nomor 29.6.6/UN1/FFA.2/B.F/PT/2022. Asam asetat (Merck, No.1.006.2500), aquades (PT. Brataco), Na-CMC 0,25% (Sigma No. 419273), larutan NaCl (PT Widatra Bhakti, No. 410101), *aqua pro injection* (PT. Ikapharmindo Putramas), sulfasalazine (Sulfitis®). Penelitian ini telah dinyatakan memenuhi persyaratan etik oleh Laboratorium

Penelitian dan Pengujian Terpadu (LPPT) berdasarkan surat keterangan kelaikan etik nomor 00036/04/LPPT/X1/2022.

2.2. Metode

2.2.1. Persiapan sampel buah mengkudu

Sampel buah mengkudu (*Morinda citrifolia* Linn.) sebanyak 5 kg dibersihkan dengan air mengalir kemudian dikeringkan dengan cara di angin-anginkan pada suhu 25°C. Sampel yang diambil merupakan buah mengkudu yang mengkal memiliki ciri yaitu berbau khas mengkudu, buah yang berwarna hijau dengan sedikit putih, diameter buah sekitar 8 cm, jarak mata merata, memiliki biji yang banyak dan berwarna putih. Kemudian buah mengkudu dirajang menjadi ukuran lebih kecil sekitar 1-2 cm secara melintang. Dilakukan pengeringan sampai kadar air sampel tidak lebih dari 10% dengan oven pengering suhu 65°C. Kemudian sampel diblender untuk mendapatkan serbuk dan diayak dengan ayakan mesh 40 untuk selanjutnya di ekstraksi.

2.2.2. Persiapan pembuatan ekstrak buah mengkudu

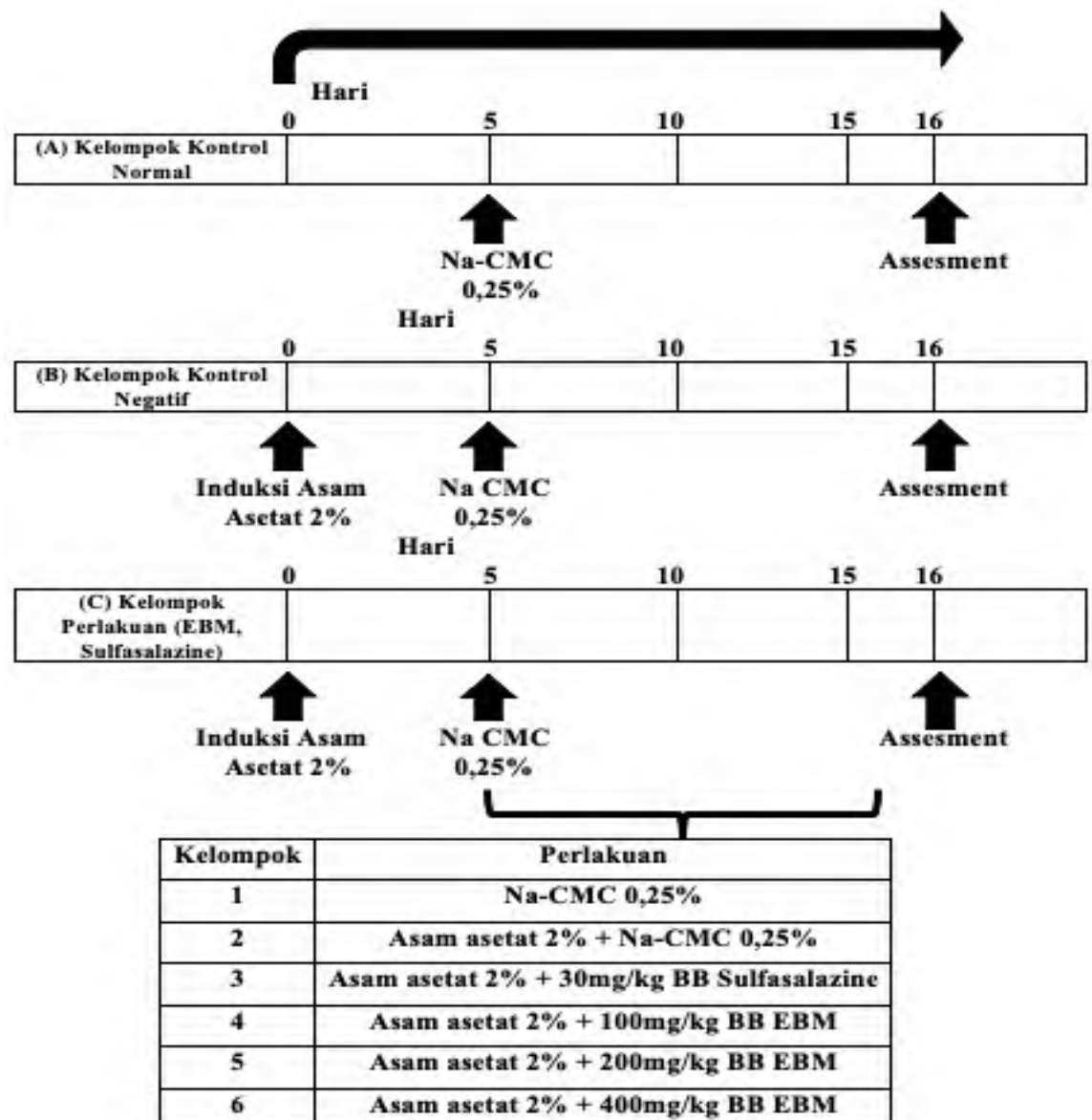
Serbuk buah mengkudu sebanyak 200 gr di ekstraksi secara maserasi pada suhu 25°C dalam 1000 ml pelarut Etanol 70% selama 3x24 jam (1:5). Proses maserasi diulang 3 kali dengan pelarut dan volume pelarut yang sama. Ekstrak etanol dikumpulkan dan diuapkan dengan *rotary evaporator* vakum sehingga diperoleh ekstrak etanol kental. Kemudian dilakukan perhitungan rendemen.

2.2.3. Perlakuan hewan percobaan

Sebelum perlakuan, hewan uji diadaptasikan terhadap lingkungan dan makanan selama 7 hari. Hewan uji yang digunakan adalah tikus galur *Sprague Dawley* usia 9-11 minggu dengan bobot 200 - 220g berjumlah 30 ekor yang diperoleh dari Laboratorium Penelitian dan Pengujian Terpadu (LPPT) UGM dan dipelihara dalam laboratorium standar dengan penerangan 12 jam terang dan 12 jam gelap. Tikus ditempatkan pada kandang berbahan polikarbonat transparan dan tahan gigitan. Suhu dikendalikan pada 23 ± 2 °C dan kelembaban 50 – 70%. Diberikan pakan standar Rat Bio (PT. Citra Ina FeedMill) dan air matang secara ad libitum. Tikus ditempatkan pada kandang yang sama dengan kondisi yang dikendalikan pada suhu 23 ± 2 °C dan kelembaban 50 – 70%.

2.2.4. Induksi kolitis ulseratif

Sebelum dilakukan induksi KU dengan asam asetat 2%, dibuat larutan asam asetat 2% dengan menyiapkan 2 mL asam asetat glasial kemudian dilarutkan dalam saline 0,9% sebanyak 100 mL. Mencit dipuasakan selama 24 jam sebelum dilakukan induksi. Dilakukan anestesi dengan ketamin dengan dosis 100 mg/kg intraperitoneal, kemudian 200 µL asam asetat 2% diberikan melalui intrarectal menggunakan kanula yang dimasukkan melalui anus sepanjang



Gambar 1. Skema desain hewan percobaan eksperimental colitis. Keterangan: (A) Kelompok kontrol normal, diberikan Na-CMC 0,25% pada hari ke-6 sampai hari ke-15; (B) Kelompok control negative diberikan Asam Asetat 2% intrarectal pada hari ke-1 dan diberikan Na-CMC 0,25% pada hari ke-6 sampai hari ke-15; (C) Kelompok perlakuan terdiri dari 4 kelompok uji, diberikan Asam Asetat 2% intrarektal pada hari ke-1, dan diberikan masing-masing 100 mg/kgBB, 200mg/kgBB, 400mg/kgBB Ekstrak Buah Mengkudu (EBM), atau Sulfasalazin 30 mg/kgBB pada hari ke 6 sampai hari ke-15.

1 – 2 cm dan asam asetat diinjeksikan secara perlahan dan hati – hati (Arafat *et al.*, 2021; Ercan *et al.*, 2019). Skema desain hewan percobaan dapat dilihat pada Gambar 1. Dikatakan mengalami KU jika pada hewan uji mengalami tanda seperti penurunan berat badan, konsistensi feses yang lembek hingga mengalami diare dan ditemukan keberadaan darah pada feses (Jeengar *et al.*, 2017).

2.3. Evaluasi Kondisi Kolitis Ulseratif (KU)

Indeks aktivitas penyakit (IAP) dinilai dengan skoring aktivitas KU yang dilakukan pada setiap kelompok selama periode perlakuan meliputi; bobot badan, konsistensi feses, dan keberadaan darah pada feses (Tabel 1). Penilaian IAP pada tikus dilakukan dengan menggunakan persamaan berikut, menurut metode (Bang and Lichtenberger, 2016), $IAP = (\text{skor penurunan berat badan} + \text{skor konsistensi feses} + \text{keberadaan darah dalam feses})/3$ dan dibandingkan dengan tiap kelompok perlakuan untuk mengetahui tingkat keparahan KU.

Tabel 1. Skoring indeks aktivitas penyakit kolitis ulseratif (Bang and Lichtenberger, 2016).

Skor	Penurunan Berat Badan (%)	Konsistensi Feses	Keberadaan Darah pada Feses
0	<1	Normal	Negatif
1	1 – 5	<i>Loose stools</i>	Negatif
2	5 – 10	<i>Loose stools</i>	Positif
3	10 – 15	Diare	Positif

2.4. Pengamatan Makroskopis Skor Lesi Kolon

Pengamatan makroskopik skor lesi kolon dilakukan dengan mengorbankan tikus kemudian abdomen dibuka dan diambil kolon distal. Jaringan kolon dicuci menggunakan larutan NaCl 0,9% dan diukur berat basahanya kemudian luas serta diameter *ulcer* diukur dengan penggaris. Kemudian, jaringan usus diletakkan pada plat kaca tipis dan diamati terjadinya radang pada jaringan mukosa dan dievaluasi secara makroskopik melalui skala penilaian atau skoring seperti yang tersaji pada Tabel 2.

Tabel 2. Skor Kerusakan Makroskopik Kolon (Minaiyan *et al.*, 2014)

Skor	Penampakan Kolon
0	Tidak ada kerusakan
1	Terjadi hiperemia lokal, tetapi tidak ada ulkus
2	Terjadi ulkus linier tanpa inflamasi yang signifikan
3	Terjadi ulkus linier dengan inflamasi di satu tempat
4	Terjadi ulserasi dan peradangan di dua atau lebih tempat
5	Terjadi peradangan >1 cm di sepanjang usus besar
6-10	Terjadi peradangan lokal >2 cm di sepanjang usus besar, dengan kuantifikasi meningkat menjadi 1 untuk setiap sentimeter tambahan

2.5. 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. Evaluasi Ekstrak Buah Mengkudu

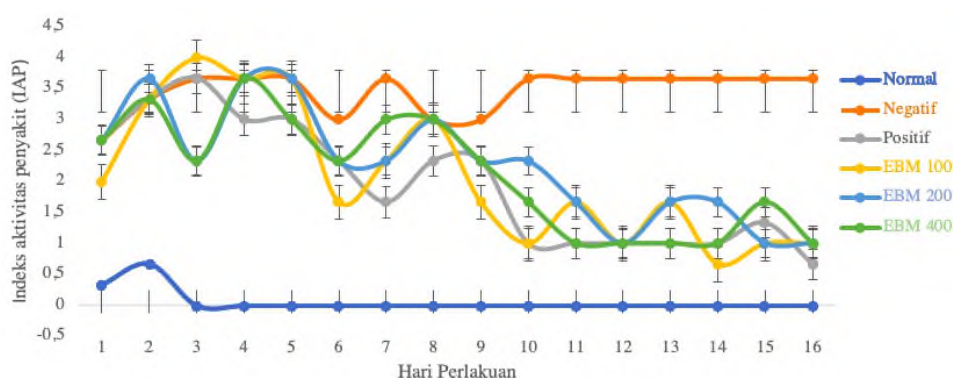
Berdasarkan perhitungan rendemen, diperoleh nilai rendemen bobot EBM adalah 26%. Perhitungan rendemen dari suatu sampel sangat diperlukan karena untuk mengetahui banyaknya

ekstrak yang diperoleh selama proses ekstraksi. Selain itu, data hasil rendemen tersebut memiliki hubungann dengan senyawa aktif dari suatu sampel sehingga apabila jumlah rendemen semakin banyak maka jumlah senyawa aktif yang terkandung dalam sampel juga semakin banyak. Sebagaimana yang telah dilaporkan Harborne (1987) bahwa tingginya senyawa aktif yang terdapat pada suatu sampel ditunjukkan dengan tingginya jumlah rendemen yang dihasilkan.

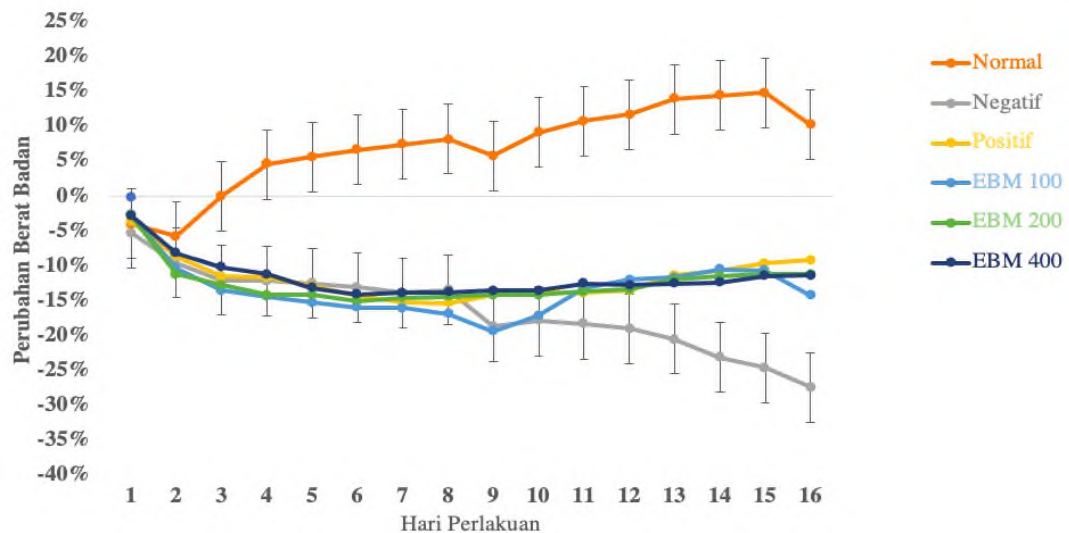
3.2. Evaluasi indeks aktivitas penyakit (IAP)

Salah satu indeks standar penilaian prognosis KU adalah IAP (Wu *et al.*, 2019). Hasil pengamatan indeks aktivitas penyakit kolitis ulseratif pada tikus setelah diinduksi asam asetat 2% dengan pemberian EBM dapat dilihat pada Gambar 3. Beberapa senyawa seperti DSS secara signifikan meningkatkan IAP (Zheng *et al.*, 2022). Asam asetat 2% pada penelitian ini juga signifikan meningkatkan skor IAP. Penyakit KU ditandai dengan feses berlendir dan berdarah, demam, diare, dan tenesmus rektal (Akiho, 2015). Seperti yang diharapkan, asam asetat menyebabkan penurunan bobot dan kenaikan skor IAP dimulai pada hari kedua setelah pemberian (Gambar 2). Pemberian asam asetat 2% pada hari pertama langsung membuat kolon iritasi dan menyebabkan konsistensi feses menjadi lembek sampai diare. Adanya darah pada feses juga ditemukan pada hari pertama sampai hari keenam.

Penurunan berat badan terjadi kemungkinan karena hewan uji mengalami diare, nafsu makan berkurang, dan berkurangnya absorpsi nutrisi. Pada kelompok normal, pakan cenderung lebih cepat habis dibandingkan dengan kelompok KU. Penurunan berat badan pada kelompok kontrol negatif pasca pemberian induksi asam asetat 2% memiliki tingkat penurunan berat badan paling tinggi setiap harinya. Tingkat keparahan KU dapat dilihat dari penurunan berat badan (Tinh *et al.*, 2021).



Gambar 2. Pengaruh pemberian EBM terhadap prosentase penurunan berat badan pada tikus yang diinduksi Asam asetat 2%. Data ditampilkan sebagai rata-rata $\pm$ SEM (n=5). Keterangan: Normal = Na-CMC 0,25%, Negatif = Kontrol Negatif Asam Asetat 2%, Positif = Kontrol Positif Sulfasalazine dosis 30mg/kgBB, EBM 100 = EBM dosis 100 mg/kgBB, EBM 200 = EBM dosis 200 mg/kgBB, EBM 400 = EBM dosis 400 mg/kgBB. $p < 0,05$ vs Kontrol Negatif.



Gambar 3. Grafik indeks aktivitas penyakit (IAP) kolitis tiap kelompok. Data ditampilkan sebagai rata-rata dari skoring indeks aktivitas kolitis $\pm$ SEM ($n=5$). Keterangan: Normal = Na-CMC 0,25%, Negatif = Kontrol Negatif Asam Asetat 2%, Positif = Kontrol Positif Sulfasalazine dosis 30mg/kgBB, EBM 100 = EBM dosis 100 mg/kgBB, EBM 200 = EBM dosis 200 mg/kgBB, EBM 400 = EBM dosis 400 mg/kgBB. $p<0,05$ vs Kontrol Negatif.

Pada kelompok perlakuan EBM dosis 100 mg/kgBB, 200 mg/kgBB dan 400 mg/kgBB masing-masing memberikan penurunan skoring IAP, dan dosis 400 mg/kgBB memperlihatkan penurunan lebih baik dari dosis 100 mg/kgBB dan 200 mg/kgBB dari hari ke 8 sampai hari ke 16. Pemberian EBM dosis 100 mg/kgBB, 200 mg/kgBB dan 400 mg/kgBB memberikan hasil yang lebih baik dibandingkan kontrol negatif pada hari ke 2 sampai hari ke 10 pemberian EBM yang perbedaannya tampak jelas pada grafik, tetapi pemberian EBM dosis 400 mg/kgBB tidak lebih baik dari kontrol positif.

3.3. Pengamatan Makroskopis Skor Lesi Kolon

Penyakit radang usus ditandai dengan peradangan usus yang tidak terkendali, tidak spesifik, dimediasi oleh sistem imun dan dapat diklasifikasikan sebagai penyakit Crohn atau kolitis ulseratif (Zheng *et al.*, 2022). Pada KU juga terjadi perluasan peradangan usus serta gangguan fungsi penghalang epitel. Pengamatan makroskopis skor lesi kolon perlu dilakukan untuk menilai EBM sebagai kandidat pengobatan KU, data skor kerusakan makroskopis kolon dapat dilihat pada Tabel 3. Analisis makroskopis mengungkapkan morfologi patologis jaringan yang jelas untuk kelompok kontrol positif, kontrol negatif dan perlakuan EBM (Gambar 4). Pada kelompok ini ditemukan skor kerusakan makroskopis 2 untuk kelompok kontrol positif dan perlakuan EBM dosis 200 dan 400 mg/kgBB. Skor 2 ini menandakan bahwa terjadi ulkus linier tanpa inflamasi yang signifikan. Sedangkan untuk EBM dosis 100 mg/kgBB menunjukkan skor 3 yang artinya terjadi ulkus linier dengan inflamasi di satu tempat. Ulkus merupakan tanda awal terjadinya KU. Disrupsi pada *tight junction* dan lapisan mukus pada epitel usus dapat menyebabkan peningkatan permeabilitas epitel. Hal ini mengakibatkan produksi sitokin

pronflamasi (TNF- α , IL 12, 23, 6 dan 1 β) dengan diaktivasinya jalur NF-kB. Permeabilitas usus dapat meningkat ketika terjadi inflamasi kolon baik karena cedera, disbiosis maupun pemberian induksi inflamasi pada usus (Michielan and D'Incà, 2015). Hal tersebut menyebabkan erosi pada mukosa permukaan sel epitel menjadi rusak dan deformitas integritas sel epitel, sehingga meningkatkan permeabilitas mukosa kolon. Hal ini terjadi pada kelompok kontrol negatif, dimana skor kerusakan makroskopisnya adalah 4, yang artinya terjadi ulserasi dan peradangan di dua atau lebih tempat.

Tabel 3. Data skor kerusakan makroskopik kolon pada pengamatan makroskopis sebagai kandidat pengobatan Kolitis Ulseratif.

Kelompok (n=6)	Rerata skor (mean $\pm$ SEM)	Skor kerusakan makroskopis kolon kelompok	Keterangan
1	0 $\pm$ 0	0	Tidak ada kerusakan
2	3,6 $\pm$ 0,871	4	Terjadi ulserasi dan peradangan di dua atau lebih tempat
3	1,8 $\pm$ 0,75	2	Terjadi ulkus linier tanpa inflamasi yang signifikan
4	3 $\pm$ 0,408	3	Terjadi ulkus linier dengan inflamasi di satu tempat
5	2,2 $\pm$ 0,374	2	Terjadi ulkus linier tanpa inflamasi yang signifikan
6	2,25 $\pm$ 0,25	2	Terjadi ulkus linier tanpa inflamasi yang signifikan

Dalam studi *in vitro*, aktivitas anti-inflamasi terdeteksi dalam jus buah mengkudu, dengan mengukur aktivitas penghambatan langsungnya pada siklooksigenase (COX)-1 dan -2 (Dussossoy *et al.*, 2011). Buah mengkudu juga memberikan efek pengurangan edema kaki pada tikus yang diinduksi karagenan, hal ini mengungkapkan efek anti-inflamasi yang kuat sebanding dengan obat inflamasi non-steroid, seperti asam asetilsalisilat, indometasin dan celecoxib, tanpa efek samping (Su *et al.*, 2005).

Senyawa flavonoid dalam kandungan mengkudu diduga memiliki peran dalam perbaikan makroskopis lesi kolon kondisi KU. Senyawa flavonoid mengkudu mengandung senyawa aktif seperti skopoletin dan quercetin yang diketahui memiliki manfaat sebagai antiinflamasi melalui penghambatan COX 2 (Kwon *et al.*, 2021; Purwanto dan Martono, 2020; Rezeki and Vidirachmilla, 2017) Pada penelitian ini kandungan flavonoid total dinyatakan sebagai mg ekivalen kuersetin tiap 1 gr berat ekstrak (mgEQ/g ekstrak), yaitu 9,973 mgEQ/g ekstrak. Ekstrak etanol mengkudu mengandung flavonoid total sebesar 5,9 mgQE/g ekstrak dan skopoletin 2,45 mg/g berpotensi sebagai antioksidan dan antiinflamasi (Antika *et al.*, 2022; Meilawati *et al.*, 2021). Efek perbaikan KU oleh mengkudu juga ditunjukkan oleh efek pengurangan infiltrasi neutrofil, stres oksidatif, aksi sitokin pro-inflamasi, dan ekspresi COX-2 dan iNOS di sel kolon (Kwon *et al.*, 2021) Penggunaan mengkudu dapat dijadikan sebagai

pilihan terapi KU karena memiliki efek immunomodulator dan berpengaruh pada peningkatan kekuatan lumen usus dengan mekanisme menurunkan kerusakan histopatologis dan menurunkan ekspresi mRNA IL-6 dan IFN- γ dan ekspresi mRNA IL-10 (Batista *et al.*, 2020).



Gambar 4. Kondisi Makroskopi Lesi Kolon. Data ditampilkan mewakili tiap kelompok perlakuan. Keterangan: Normal = Na-CMC 0,25%, Negatif = Kontrol Negatif Asam Asetat 2%, Positif = Kontrol Positif Sulfasalazine dosis 30mg/kgBB, EBM 100 = EBM dosis 100 mg/kgBB, EBM 200 = EBM dosis 200 mg/kgBB, EBM 400 = EBM dosis 400 mg/kgBB.

3.4. Pengamatan panjang dan berat kolon

Perbedaan panjang dan berat kolon tikus disajikan pada Tabel 4. Salah satu tanda khas kolitis adalah pemendekan usus besar dan edema pada usus tersebut (Senol *et al.*, 2015). Pemberian asam asetat mampu mengurangi panjang kolon secara signifikan. Rasio berat usus besar terhadap panjang usus besar umumnya digunakan untuk secara tidak langsung memahami luasnya edema (semakin besar rasionya, semakin parah edemanya) (Chen *et al.*, 2017). Rasio berat usus besar terhadap panjang usus besar (mg/cm) meningkat secara signifikan pada tikus yang diinduksi asam asetat 2% (249,71 mg/cm) dibandingkan dengan tikus normal (48,71 mg/cm) (Tabel 4). Jika dibandingkan dengan kelompok perlakuan EBM, perbedaan dosis tidak berbeda signifikan terhadap rasio berat/panjang kolon. Penambahan berat pada kolon berkaitan dengan adanya inflamasi jaringan kolon. Inflamasi yang terjadi karena penyakit seperti KU yang menyebabkan peningkatan permeabilitas kapiler yang disebabkan mediator inflamasi yang

Tabel 4. Rasio Panjang dan berat kolon pada pemberian ekstrak buah Mengkudu (*Morinda citrifolia* Linn) terhadap respon inflamasi tikus yang diinduksi kolitis.

Kelompok (n=6)	Panjang usus (cm) (mean $\pm$ SEM)	Berat usus (mg) (mean $\pm$ SEM)	Rasio berat usus/panjang usus (mg/cm)
1	14 $\pm$ 0,62	682 $\pm$ 0,037	48,71
2	7 $\pm$ 0,75	1748 $\pm$ 0,298	249,71
3	11 $\pm$ 0,303	1810 $\pm$ 0,703	164,54
4	10 $\pm$ 0,826	1915 $\pm$ 0,276	191,5
5	9 $\pm$ 1,240	1700 $\pm$ 0,301	188,88
6	12 $\pm$ 1,158	2197,5 $\pm$ 1,158	183,12

keluar, sehingga proses filtrasi (proses pengeluaran cairan dari kapiler pada jaringan) meningkat namun proses reabsorpsi menurun yang menyebabkan terjadinya ketidak seimbangan cairan

pada sel-sel jaringan (edema) yang berdampak pada peningkatan berat jaringan kolon (Hagar *et al.*, 2007). Tikus yang diberi perlakuan EBM dengan dosis berbeda memiliki perbedaan yang signifikan dengan tikus yang diberi perlakuan asam asetat, dan sangat berbeda dengan tikus normal, sehingga terbukti bahwa dosis perlakuan EBM yang berbeda dapat menghilangkan edema jaringan usus besar.

4. Kesimpulan

Hasil penelitian ini menunjukkan bahwa ekstrak buah mengkudu (*Morinda citrifolia* Linn.) menurunkan indeks aktivitas penyakit kolitis ulseratif, makroskopi lesi kolon dan rasio berat kolon/panjang kolon ($p < 0,05$) pada kolitis. Dosis 400 mg/kgBB menunjukkan aktivitas yang lebih baik dan menunjukkan perbedaan signifikan dibandingkan kontrol negatif.

Ucapan Terimakasih

Kami berterimakasih kepada kepada koresponding author dan Program Hibah Dikti Penelitian Disertasi Doktor (PDD) Nomor: 033/E5/PG.02.00/2022 atas pendanaan penelitian ini. Terimakasih kepada teknisi dari Laboratorium Penelitian dan Pengujian Terpadu (LPPT) Universitas Gadjah Mada atas bantuan dan bimbingannya.

Deklarasi Konflik Kepentingan

Semua penulis menyatakan tidak ada konflik kepentingan terhadap penelitian dan publikasi naskah ini.

Daftar Pustaka

- Akiho, H. (2015). Promising biological therapies for ulcerative colitis: A review of the literature. *World Journal of Gastrointestinal Pathophysiology*, 6(4), 219. <https://doi.org/10.4291/wjgp.v6.i4.219>
- Alatab, S. (2020). The global, regional, and national burden of inflammatory bowel disease in 195 countries and territories, 1990-2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *The Lancet. Gastroenterology and Hepatology*, 5(1), 17–30. [https://doi.org/10.1016/S2468-1253\(19\)30333-4](https://doi.org/10.1016/S2468-1253(19)30333-4)
- Ali, A. A., Abd Al Haleem, E. N., Khaleel, S. A. H., and Sallam, A. S. (2017). Protective effect of cardamonin against acetic acid-induced ulcerative colitis in rats. *Pharmacological Reports*, 69(2), 268–275. <https://doi.org/10.1016/j.pharep.2016.11.002>
- Antika, L. D., Tasfiyati, A. N., Hikmat, H., and Septama, A. W. (2022). Scopoletin: A review of its source, biosynthesis, methods of extraction, and pharmacological activities. In *Zeitschrift fur Naturforschung - Section C Journal of Biosciences* (Vol. 77, Issues 7–8, pp. 303–316). De Gruyter Open Ltd. <https://doi.org/10.1515/znc-2021-0193>
- Arafat, E. A., Marzouk, R. E., Mostafa, S. A., and Hamed, W. H. E. (2021). Identification of the Molecular Basis of Nanocurcumin-Induced Telocyte Preservation within the Colon of Ulcerative Colitis Rat Model. *Mediators of Inflammation*, 2021. <https://doi.org/10.1155/2021/7534601>
- Bang, B., and Lichtenberger, L. M. (2016). Methods of inducing inflammatory bowel disease in mice. *Current Protocols in Pharmacology*, 2016, 5.58.1-5.58.42. <https://doi.org/10.1002/0471141755.ph0558s47>
- Batista, J. A., Magalhães, D. de A., Sousa, S. G., Ferreira, J. dos S., Pereira, C. M. C., Lima, J. V. do N., de Albuquerque, I. F., Bezerra, N. L. S. D., de Brito, T. V., Monteiro, C. E. da

- S., Franco, A. X., Di Lenardo, D., Oliveira, L. A., Feitosa, J. P. de A., de Paula, R. C. M., Barros, F. C. N., Freitas, A. L. P., de Oliveira, J. S., Vasconcelos, D. F. P., ... Barbosa, A. L. dos R. (2020). Polysaccharides derived from *Morinda citrifolia* Linn reduce inflammatory markers during experimental colitis. *Journal of Ethnopharmacology*, 248(May 2019). <https://doi.org/10.1016/j.jep.2019.112303>
- Chen, X., Zhao, X., Wang, H., Yang, Z., Li, J., and Suo, H. (2017). Prevent effects of *Lactobacillus fermentum* HY01 on dextran sulfate sodium-induced colitis in mice. *Nutrients*, 9(6). <https://doi.org/10.3390/nu9060545>
- da Silva, P. R., do Carmo Alves de Lima, M., Souza, T. P., Sandes, J. M., da Conceição Alves de Lima, A., Neto, P. J. R., dos Santos, F. A. B., Alves, L. C., da Silva, R. M. F., de Moraes Rocha, G. J., and da Cruz Filho, I. J. (2021). Lignin from *Morinda citrifolia* leaves: Physical and chemical characterization, in vitro evaluation of antioxidant, cytotoxic, antiparasitic and ultrastructural activities. *International Journal of Biological Macromolecules*, 193(September), 1799–1812. <https://doi.org/10.1016/j.ijbiomac.2021.11.013>
- Dewangga, A., Saputra, C., Sahid, M. N. A., and Gani, A. P. (2022). Ekstrak Etanolik Seledri (*Apium graveolens* L.) Memperbaiki Indeks Aktivitas Penyakit Kolitis Ulseratif dan Makroskopik Panjang Kolon Pada Tikus Yang di Induksi Asam Asetat. *JPSCR: Journal of Pharmaceutical Science and Clinical Research*, 7(1), 71. <https://doi.org/10.20961/jpscr.v7i1.55884>
- Dussosoy, E., Brat, P., Bony, E., Boudard, F., Poucheret, P., Mertz, C., Giannis, J., and Michel, A. (2011). Characterization, anti-oxidative and anti-inflammatory effects of Costa Rican noni juice (*Morinda citrifolia* L.). *Journal of Ethnopharmacology*, 133(1), 108–115. <https://doi.org/10.1016/j.jep.2010.08.063>
- Ercan, G., Yigitturk, G., and Erbas, O. (2019). Therapeutic effect of adenosine on experimentally induced acute ulcerative colitis model in rats. *Acta Cirurgica Brasileira*, 34(12). <https://doi.org/10.1590/s0102-865020190120000004>
- Hagar, H. H., el Medany, A., el Eter, E., and Arafa, M. (2007). Ameliorative effect of pyrrolidinedithiocarbamate on acetic acid-induced colitis in rats. *European Journal of Pharmacology*, 554(1), 69–77. <https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2006.09.066>
- Harborne, J. B. (1987). *Metode Fitokimia Penuntun Cara Modern Menganalisis Tumbuhan: Vol. Terbitan Kedua*. Penerbit ITB Bandung.
- Jeengar, M. K., Thummuri, D., Magnusson, M., Naidu, V. G. M., and Uppugunduri, S. (2017). Uridine Ameliorates Dextran Sulfate Sodium (DSS)-Induced Colitis in Mice. *Scientific Reports*, 7(1), 1–10. <https://doi.org/10.1038/s41598-017-04041-9>
- Jeon, Y. D., Lee, J. H., Lee, Y. M., and Kim, D. K. (2020). Puerarin inhibits inflammation and oxidative stress in dextran sulfate sodium-induced colitis mice model. *Biomedicine and Pharmacotherapy*, 124(November 2019), 109847. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2020.109847>
- Kobayashi, T., Siegmund, B., le Berre, C., Wei, S. C., Ferrante, M., Shen, B., Bernstein, C. N., Danese, S., Peyrin-Biroulet, L., and Hibi, T. (2020). *Ulcerative colitis*. *Nature Reviews Disease Primers*, 6(1), 74. <https://doi.org/10.1038/s41572-020-0205-x>
- Kwon, S. H., Kothari, D., Jung, H. I., Lim, J. M., Kim, W. L., Kwon, H. C., Han, S. G., Seo, S. M., Choi, Y. K., and Kim, S. K. (2021). Noni juice-fortified yogurt mitigates dextran sodium sulfate-induced colitis in mice through the modulation of inflammatory cytokines. *Journal of Functional Foods*, 86, 104652. <https://doi.org/10.1016/j.jff.2021.104652>
- Lee, D., Yu, J. S., Huang, P., Qader, M., Manavalan, A., Wu, X., Kim, J., Pang, C., Cao, S., Kang, K. S., and Kim, K. H. (2020). Identification of Anti-Inflammatory Compounds from *Molecules*, 25(4968), 1–12.
- Liu, K., Li, G., Guo, W., and Zhang, J. (2020). The protective effect and mechanism of pedunculoside on DSS (dextran sulfate sodium) induced ulcerative colitis in mice. *International Immunopharmacology*, 88. <https://doi.org/10.1016/j.intimp.2020.107017>

- Mahfuz, M. (2013). Inflammatory bowel disease: Foiling inflammatory bowel disease. *Science Translational Medicine*, 5(209), 1–29. <https://doi.org/10.1126/scitranslmed.3007773>
- Mayangsari, Y., and Suzuki, T. (2018). Resveratrol enhances intestinal barrier function by ameliorating barrier disruption in Caco-2 cell monolayers. *Journal of Functional Foods*, 51, 39–46. <https://doi.org/10.1016/j.jff.2018.10.009>
- Meilawati, L., Ernawati, T., Triana Dewi, R., and Lia Meilawati, S. (2021). Study of Total Phenolic, Total Flavonoid, Scopoletin Contents and Antioxidant Activity of Extract of Ripened Noni Juice.
- Michielan, A., and D'Incà, R. (2015). *Intestinal Permeability in Inflammatory Bowel Disease: Pathogenesis, Clinical Evaluation, and Therapy of Leaky Gut*. In *Mediators of Inflammation* (Vol. 2015). Hindawi Publishing Corporation. <https://doi.org/10.1155/2015/628157>
- Minaiyan, M., Asghari, G., Taheri, D., Saeidi, M., and Nasr-Esfahani, S. (2014). Anti-inflammatory effect of *Moringa oleifera* Lam. seeds on acetic acid-induced acute colitis in rats. *Avicenna Journal of Phytomedicine*, 4(2), 127–136.
- Owusu, G., Obiri, D. D., Ainooson, G. K., Osafo, N., Antwi, A. O., Duduyemi, B. M., and Ansah, C. (2020). Acetic Acid-Induced Ulcerative Colitis in Sprague Dawley Rats Is Suppressed by Hydroethanolic Extract of *Cordia vignei* Leaves through Reduced Serum Levels of TNF- α and IL-6. *International Journal of Chronic Diseases*, 2020, 1–11. <https://doi.org/10.1155/2020/8785497>
- Pastrelo, M. M., Dias Ribeiro, C. C., Duarte, J. W., Pitelli, A., Gollicke, B., Artigiani-Neto, R., Ribeiro, D. A., Miszputen, S. J., Tizuko, C., Oshima, F., Paula, A., and Paiotti, R. (n.d.). I I J M M C M M Effect of Concentrated Apple Extract on Experimental Colitis Induced by Acetic Acid.
- Purwanto, P., and Martono, S. (2020). Activity of Noni Fruit (*Morinda citrifolia* L.) Ethanolic Extract on Class mu Glutathione S-Transferase of Lung Rat. In Indones. *J. Cancer Chemoprevent* (Vol. 11, Issue 1).
- Randhawa, P. K., Singh, K., Singh, N., and Jaggi, A. S. (2014). A review on chemical-induced inflammatory bowel disease models in rodents. In *Korean Journal of Physiology and Pharmacology* (Vol. 18, Issue 4, pp. 279–288). Korean Physiological Soc. and Korean Soc. of Pharmacology. <https://doi.org/10.4196/kjpp.2014.18.4.279>
- Rezeki, S. R. I., and Vidirachmilla, N. (2017). The Effect of Noni Leaves Extract (*Morinda citrifolia* L.) on Wound Healing Percentage of Traumatic Ulcer In Oral Mucosa of Wistar Rats (*Rattus norvegicus*) by In Vivo. 10(4), 1735–1740.
- Rubin, D. C., Shaker, A., and Levin, M. S. (2012). Chronic intestinal inflammation: inflammatory bowel disease and colitis-associated colon cancer. *Frontiers in Immunology*, 3, 107. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2012.00107>
- Saputra, C., Dewangga, A., Sahid, M. N. A., dan Nugroho, A. K. (2022). Pengaruh Pemberian Suspensi Serbuk dan Nanopartikel Seledri (*Apium graveolens*) Terhadap Kondisi Kolitis Pada Mencit yang Diinduksi DSS (Dextran Sodium Sulphate). *JPSCR: Journal of Pharmaceutical Science and Clinical Research*, 7(3), 257. <https://doi.org/10.20961/jpscr.v7i3.55947>
- Sayuti, M. (2019). Kanker Kolorektal. In *Jurnal Averrous* (Vol. 5, Issue 2).
- Senol, A., Isler, M., Sutcu, R., Akin, M., Cakir, E., Ceyhan, B. M., and Kockar, M. C. (2015). Kefir treatment ameliorates dextran sulfate sodium-induced colitis in rats. *World Journal of Gastroenterology*, 21(46), 13020–13029. <https://doi.org/10.3748/wjg.v21.i46.13020>
- Shin, M. R., Seo, B. il, Roh, S. S., and Park, H. J. (2020). New approach of medicinal herbs and sulfasalazine mixture on ulcerative colitis induced by dextran sodium sulfate. *World Journal of Gastroenterology*, 26(35), 5272–5286. <https://doi.org/10.3748/WJG.V26.I35.5272>
- Singh, B., and Sharma, R. A. (2020). Indian *Morinda* species: A review. *Phytotherapy Research*, 34(5), 924–1007. <https://doi.org/10.1002/ptr.6579>

- Sousa, S. G., Oliveira, L. A., de Aguiar Magalhães, D., de Brito, T. V., Batista, J. A., Pereira, C. M. C., de Souza Costa, M., Mazulo, J. C. R., de Carvalho Filgueiras, M., Vasconcelos, D. F. P., da Silva, D. A., Barros, F. C. N., Sombra, V. G., Freitas, A. L. P., de Paula, R. C. M., de Andrade Feitosa, J. P., and dos Reis Barbosa, A. L. (2018). Chemical structure and anti-inflammatory effect of polysaccharide extracted from *Morinda citrifolia* Linn (Noni). *Carbohydrate Polymers*, 197(2819), 515–523. <https://doi.org/10.1016/j.carbpol.2018.06.042>
- Su, B. N., Pawlus, A. D., Jung, H. A., Keller, W. J., McLaughlin, J. L., and Kinghorn, A. D. (2005). Chemical constituents of the fruits of *Morinda citrifolia* (Noni) and their antioxidant activity. *Journal of Natural Products*, 68(4), 592–595. <https://doi.org/10.1021/np0495985>
- Suzuki, T. (2013). Regulation of intestinal epithelial permeability by tight junctions. In *Cellular and Molecular Life Sciences* (Vol. 70, Issue 4, pp. 631–659). <https://doi.org/10.1007/s00018-012-1070-x>
- Tinh, N. T. T., Sitolo, G. C., Yamamoto, Y., and Suzuki, T. (2021). Citrus limon peel powder reduces intestinal barrier defects and inflammation in a colitic murine experimental model. *Foods*, 10(2). <https://doi.org/10.3390/foods10020240>
- Vainer, N., Dehlendorff, C., and Johansen, J. S. (2018). Systematic literature review of IL-6 as a biomarker or treatment target in patients with gastric, bile duct, pancreatic and colorectal cancer. In *Oncotarget* (Vol. 9, Issue 51). www.oncotarget.com
- Wu, M., Li, P., An, Y., Ren, J., Yan, D., Cui, J., Li, D., Li, M., Wang, M., and Zhong, G. (2019). Phloretin ameliorates dextran sulfate sodium-induced ulcerative colitis in mice by regulating the gut microbiota. *Pharmacological Research*, 150. <https://doi.org/10.1016/j.phrs.2019.104489>
- Yamaguchi, S., Sasaki, K., Kato, H., Fukudo, S., Iwakiri, R., Kamiya, T., Motoya, S., Murakami, K., Nagahara, A., Suzuki, H., Watanabe, T., Takahashi, S., Chan, F. K. L., Hahm, K. B., Kachintorn, U., Ming, F. K., Rani, A. A., Sollano, J. D., and Zhu, Q. (2018). Questionnaire-based survey on management of ulcerative colitis-associated cancer in east asian countries. *Digestion*, 99(1), 86–94. <https://doi.org/10.1159/000494419>
- Zheng, J., Li, H., Zhang, P., Yue, S., Zhai, B., Zou, J., Cheng, J., Zhao, C., Guo, D., and Wang, J. (2022). Paeonol Ameliorates Ulcerative Colitis in Mice by Modulating the Gut Microbiota and Metabolites. *Metabolites*, 12(10). <https://doi.org/10.3390/metabo12100956>





Antimicrobial and Phytochemistry study of *Liparis resupinata* Ridl. from Mount Gunitir, East Java, Indonesia

Fuad Bahrul Ulum*, Dwi Setyati, Moh. Ikmal Alfi Rizqoni dan Mukhamad Su'udi

Department of Biology, Faculty of Mathematics and Sciences, Universitas Jember, Jl. Kalimantan 37, Jember, Indonesia, 68121

*email korespondensi: fuad.fmipa@unej.ac.id

Diterima 25 Januari 2023, Disetujui 07 November 2023, Dipublikasi 15 November 2023

Abstract: *Liparis resupinata* Ridl. is one of the abundant epiphytic orchids in the Mount Gunitir, Jember Regency with potency for phytopharmacy study. Our study focused on the observation of the species for their antimicrobial and metabolite profiles. This study used Gram-positive and Gram-negative bacteria, i.e., *S. aureus*, *S. typhi*, and *E. coli* with an agar diffusion method for antibacterial activity test. The metabolite profile was generated through GC-MS. The methanolic extract of the leaves of *L. resupinata* showed positive antibacterial activity. The GC-MS data analysis suggested the presence of antimicrobial substances e.g., (-)-loliolide, nonanoic acid, 1,2-ethanediamine, and hydroxy dimethyl furanone.

Keywords: Antimicrobial; *Liparis resupinata*; GC-MS; Metabolite; Orchids

1. Introduction

Plants have been used for medicinal treatment for 5,000 years and have become the main source for the development of modern pharmacy (Anand et al., 2019). The phytochemical properties that are often used in medicine are secondary metabolites, especially from the terpenoid, phenolic, flavonoid, alkaloid, and glycoside groups (Darojati et al., 2022; Velu et al., 2018). Although a high number of plant species had been utilized in traditional medicine, still a large number of wild plants were unexplored. Indonesia as one of the mega-biodiversity spots has a great potential medicinal resource with a total of 2,500 to 7,500 plant species recorded (Cahyaningsih et al., 2021; Erdelen et al., 1999).

The increase in microbe resistance to drugs or Multi-Drug Resistance (MDR) and the COVID-19 outbreak has encouraged more research in the exploration of new compounds (Lim et al., 2021; Mukherjee et al., 2022). This has a direction to develop research in isolation and identification of new phytochemical compounds to solve antimicrobial resistance (Vaou et al., 2021). Plant-based medicinal product contains rich phytochemical (Ramya, 2022) that require the identification of the bioactive compounds (Lautié et al., 2020) for the new medicine substance development. New drugs were discovered by identifying active compounds from natural products and screening based on their antioxidants, anti-inflammatories, antimicrobials, and anti-cancer activities (Olivia et al., 2021).

Our previous study reported the secondary metabolites of alkaloid and flavonoid content of wild orchids from the Mount Gunitir area (Setyati et al, 2022). *Liparis resupinata* Ridl. was one of the abundant orchids in the study area (Arum, 2023; Ulum et al., 2023) and was reported widespread in the tropical forest of South East Asia (Tetsana et al., 2014). In contrast, the phytochemical substance and the medicinal potency of *L. resupinata* were still unexplored. Genus *Liparis* consists of 320 species and is distributed from the tropic, sub-tropic, and temperate regions (Li et al., 2020). The medicinal potencies of the genus *Liparis* had been reported in traditional Chinese with pharmacological potencies as procoagulant, homeostasis, anti-inflammatory, and antimicrobial activity (Liang et al, 2019).

Plants produce medicinal compounds with various benefits from human health, however with a rich in compound varieties, making it difficult to identify the specific compound related to the medicinal benefit. The most popular method to separate and identify the phytochemical substance was with chromatographic technique, such as Gas chromatography coupled to mass spectrometry (GC-MS) which has been widely used in research on antimicrobial exploration from plants (Alonso et al., 2022). Vaou et al (2021) suggested the efficient method for antimicrobial exploration from plant extract should consider the plant extract with inhibition at low or moderate MIC (Minimum Inhibition Concentration) value. In this study, we aimed to investigate the medicinal potency of orchids *L. resupinata* based on the antimicrobial activity of leaf extract against gram-positive and negative pathogen bacteria and phytochemical characterization using GC-MS.

2. Material and Methods

2.1. Plant material

L. resupinata was collected from Mount Gunitir, Jember, East Java, Indonesia. The specimen was identified based on morphological structure by Lina Susanti Juswara from Biosystematics and Evolution Research Centre, BRIN, and based on molecular data of DNA barcode with three primers, i.e., *matK*, *rbcL*, and *ITS2* (Arum, 2023). A voucher specimen was planted in the Biology Department, Faculty of Mathematics and Sciences, The University of Jember, Indonesia (Ulum et al., 2023). Leaves extract was used for the antimicrobial assay and the metabolite analysis. Leaves (approximately 1 Kg) were cleaned by washing with tap water and were then air-dried at room temperature for 20 days. The dried sample was then pulverized with a commercial spice grinder.

2.2. Extraction

The leaf powder (60 gr) was macerated with methanol in a ratio of 1:5 for 3x24 hours and repeated once. The liquid sample was filtered with Wathman filter paper and the filtrate was concentrated with a rotary evaporator.

2.3. Antimicrobial assay

The antibacterial activity of the crude extract was performed with agar well diffusion methods (Balouiri et al., 2016) against a gram-positive bacterium i.e., *Staphylococcus aureus*, and two gram-negative bacteria i.e., *Salmonella typhi* and *Escherichia coli*. Before the antimicrobial test, all bacteria were subcultured and incubated until they were grown into the mid-logarithmic phase (Kim et al., 2017). For the positive control we used chloramphenicol 1% and the negative control was methanol absolute. The crude extract was assayed in a series of concentrations, i.e., 10 %, 20 %, 30 %, 40 %, and 50 %.

Each bacteria culture was dissolved in 1 mL of nutrient agar (NA) media and poured into petri dishes then left to condense. A total of four wells were made with a cork borer (5 mm diameter). Each diffusion well was filled with 20 µL of crude extract and the control liquid. The assay was four plicates. The observation was conducted by measuring the diameter of the inhibition zone formed around the well. The antimicrobial activities were classified into three classes based on the diameter of the inhibition zone i.e. strong (> 20 mm), medium (5 – 20 mm), and weak (< 5 mm) (Putri, et.al., 2022).

2.4. Phytochemistry analysis based on GC-MC

The phytochemistry of methanol extract of *L. resupinata* was analyzed with Gas chromatography-mass spectrometry (GC-MC). GC-MS is a combination of two analytical techniques for the detection of compounds. Gass chromatography separates the volatile and semi-volatile compounds and mass spectrometry provides detailed structure information of the compound. GC-MS was carried out using QP2010 Plus Shimadzu, Japan. 1 µL of the sample was injected into the column. The setting of GC-MS was the temperature of the oven injectors 290 °C, MS detector 280 °C, column Rtx-50 (inner diameter 0.25 mm, length 30 m, thickness 0.25 µm), detector temperature at early stage 80 °C for 10 min, detector temperature at final stage 230 °C for 10 min, speed 5 °C/min. Helium was used as carrier gas at a flow of 3 mL/min. Identification of metabolite was conducted based on their mass spectra with the database of Wiley Library 9.

2.5. Statistical analysis

All statistical analyses were conducted with R (version 4.1.2 (2021-11-01) and R Studio (2021.09.1). Data handling and visualization were performed using the packages dplyr, and

rstatix. Differences between concentration on the inhibition diameter were explored with ANOVA and 95% Duncan test with DescTools.

3. Results and Discussion

3.1. Antimicrobial activity

The leaf extract of *Liparis resupinata* presented antimicrobial activities against both gram-positive and gram-negative bacteria (Figure 1). The positive and negative controls support the presence of antimicrobial substances in the methanolic extract. The widest inhibition zone was observed in chloramphenicol 1% as positive control. *S. aureus* was the most sensitive microbe that presented antimicrobial activity from the five gradual concentrations of methanolic extract. *S. typhi* was the second sensitive microbe to the *L. resupinata* extract as the inhibition zone were weaker at the low concentrations (10 % and 20 %). *E. coli* culture exhibited a slight inhibition activity by the antimicrobial substance. The methanolic extract of all concentrations imprinted a small inhibition zone (Table 2). Nevertheless, the antimicrobial activity of *L. resupinata* in this study was confirmed by the agar diffusion method as the therapeutic screening method (Selvarajan et al., 2022).

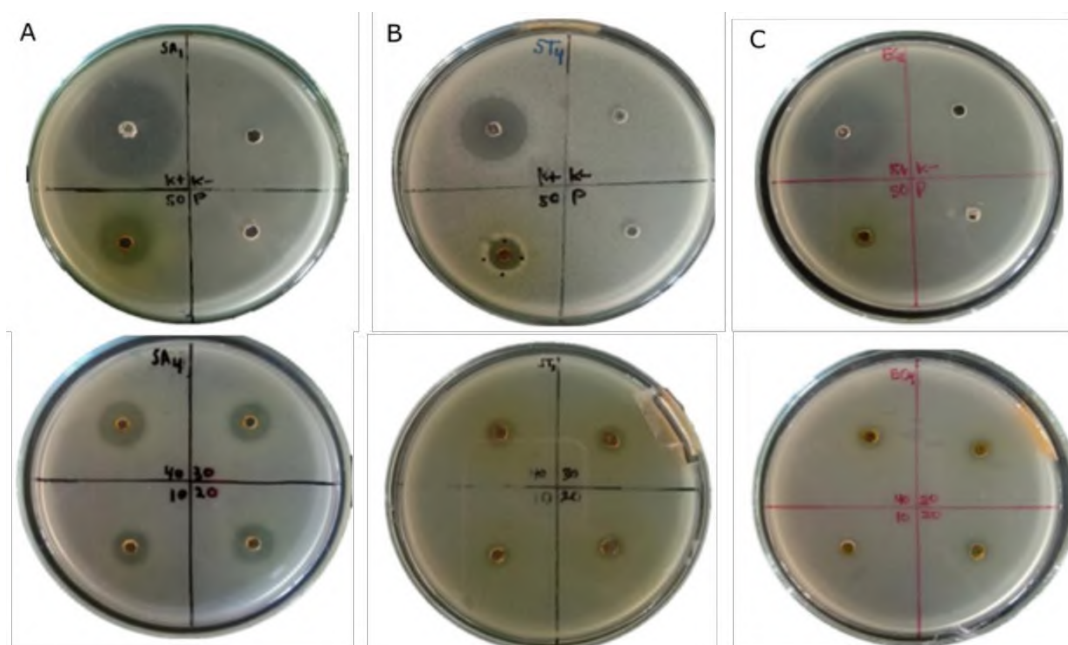


Figure 1. Inhibition zone of Methanolic extract *Liparis resupinata* against microbial tested: A) *S. aureus*, B) *S. typhi*, C) *E. coli*. K+ = Positive control (chloramphenicol); K- = Negative control (methanol) P = No liquid (empty); Number (50, 40, 30, 20, 10) = Concentration on methanolic extract in percent (%)

The size of the inhibition zone of methanolic extract in three microbe cultures is presented in Table 1. The high methanolic extract concentration had a stronger inhibition than the lower concentration. One-way ANOVA test confirmed the significant difference among the five concentrations from each pathogen. The difference in antimicrobial activities was marked by

the Duncan test (Table 1). The gram-positive bacteria, *S. aureus* were the most susceptible microorganism to all concentrations of *L. resupinata* extract. The sensitivity of this bacteria against the antibacterial substance of plant extract was reported (Farahmandfar et al., 2019). On the other hand, the gram-negative bacteria exhibited a gradual alternation of inhibition effect related to the antimicrobe content.

The diameter of the inhibition zone indicated the antimicrobial activity. The methanol extract of *L. resupinata* presented a medium antimicrobial activity against *S. aureus* and *S. typhi* culture tests. The lower concentration of *L. resupinata* extract with medium inhibition activity was at a concentration of 20 % against *S. aureus*. The low MIC of the extract against *S. aureus* indicated the high potential for antimicrobial development (Vaou et al., 2021). On the other hand, in *S. typhi* the medium antimicrobial activity was observed only at a higher concentration (40 % and 50 %). In contrast, the difference in inhibition size in *E. coli* was different among all concentrations albeit with a low antimicrobial activity. The phytochemical extract generally had a stronger inhibition effect against the gram-positive than the gram-negative. The difference in antimicrobial activities among gram-positive and gram-negative bacteria might related to the structure of outer membranes. The outer membrane of gram-negative bacteria is covered with a hydrophobic structure which protects the structure by inhibiting the binding of hydrophilic molecules such as phenolic compounds (Anand et al., 2019). Furthermore, plant extracts had antimicrobial substances in the non-polar form that made it difficult to spread for the agar diffuse test (Eloff, 2019) might influenced the antimicrobial activity of our study. The presence of an inhibition mark in this study shed light on the antimicrobial potency of *L. resupinata*.

Table 1. Comparison of *in vitro* antimicrobial activity of *L. resupinata* methanolic extract against three pathogens. The data expressed the means $\pm$ SD of the diameter of inhibition zone (mm). The data were compared using One-way analysis of variance (ANOVA) among five concentrations and the positive control of each pathogen, followed by Duncan test at level of significant 5 % ($p < 0.05$). The difference letters indicate the significant differences between the concentration of each pathogen.

Concentration (%)	Inhibition zone (mm)		
	<i>S. aureus</i>	<i>S. typhi</i>	<i>E. coli</i>
10	4.22 $\pm$ 0.37 ^d	1.40 $\pm$ 0.68 ^d	0.93 $\pm$ 0.13 ^e
20	5.41 $\pm$ 0.88 ^{cd}	3.12 $\pm$ 1.05 ^c	1.64 $\pm$ 0.29 ^d
30	6.33 $\pm$ 0.38 ^{bc}	4.41 $\pm$ 0.93 ^b	2.58 $\pm$ 0.37 ^c
40	7.99 $\pm$ 0.39 ^{ab}	5.03 $\pm$ 0.67 ^{ab}	3.24 $\pm$ 0.54 ^b
50	9.49 $\pm$ 2.27 ^a	5.71 $\pm$ 0.51 ^a	3.87 $\pm$ 0.30 ^a
Control (+)	26.17 $\pm$ 2.50	18.95 $\pm$ 1.46	21.68 $\pm$ 0.91
p-value of One-way ANOVA	0.00006	0.00001	0.0000002

S. aureus was one of the high-resistance pathogens due to its active transferable genetic element (Bitrus et al., 2018). *S. typhi* was the main typhoid fever and was studied among tropical

countries for its resistance (Rahman et al., 2020). *E. coli* was also reported as one of the most studied gut pathogens around the globe (Puvača & Frutos, 2021). Studying on exploration of new medicinal products is a common strategy to solve pathogenic spreading (Eloff, 2019). Plant extract is one of the popular medicine resources for antibacterial medicine (Nigussie et al., 2021; Ramasamy et al., 2022). The methanol extraction method with *Simarouba glauca* indicated a slightly stronger inhibition activity against the same pathogen in our study compared to the Ethanol (Ramasamy et al., 2022). Utilization of the local undiscovered wild orchids *L. resupinata* in this study opened further steps in the exploration of new medical resources.

3.2. Phytochemistry Profile

The chromatogram of GC-MS analysis of the methanolic leaf extract of *L. resupinata* presented the peaks that indicated the occurrence of different phytochemical compounds (Figure 2). Identification of bioactive compounds resulted from a total of 35 compounds based on the molecular weight. The compound name, percentage, and the retention timing of the chemical substance are shown in Table 2. The three major components (30% of the area) of the metabolite were 1,2,3,4-butanetetrol, (11,4%), tetradecanoic acid (10,3%), and 9-octadecenoic acid (Z)-(16,9%). Erythritol is a synonym of 1,2,3,4-butanetetrol, a polyol (sugar alcohol) compound functionally as an antioxidant and carbon-storage molecule within plants (Scanga et al., 2018). This compound was reported to have an antimicrobial activity against Group B streptococci (Hulbah, et al., 2021). Tetradecanoic acid and 9-octadecenoic acid are fatty acids with a potential for antimicrobial activity as was reported in Gajbhiye and Kapadnis (2021).

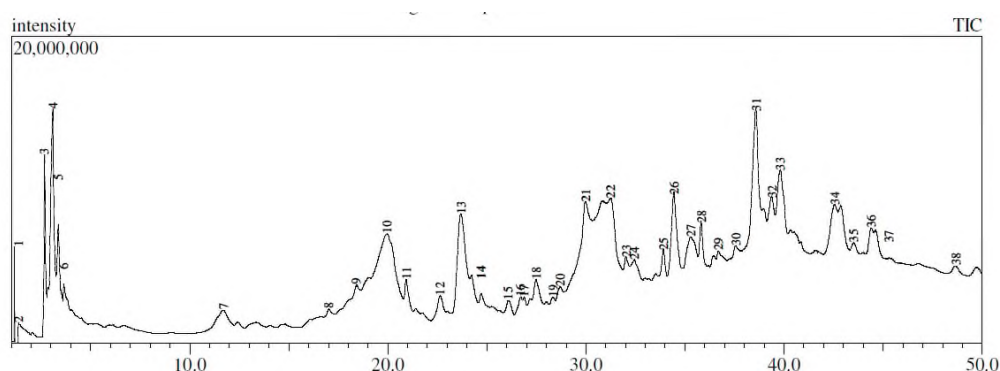


Figure 2. GC-MS chromatogram represents the separated phytochemical compound of *Liparis resupinata* methanolic leaf extract

The literature survey was also applied through the publication report (e.g. Swamy et al., 2017) to observe the antimicrobial reports of each detected phytochemicals in this study. Among the rest of the 35 phytochemicals detected from GC-MS in this study, a total of four bioactive compounds with antimicrobial activities were presented, i.e., (-)-loliolide, nonanoic acid, 1,2-ethanediamine, and hydroxy dimethyl furanone.

Table 2. Phytochemical compound identified in methanolic leaf extract of *Liparis resupinata*.

No	Retention time	Area (%)	Name
1	1.2	0.15	monoammonium salt (CAS) Ammonium carbamate
2	1.4	0.17	cyclobutanol (CAS) cyclobutyl hydroxide
3	2.7	1.47	methanamine, N,N-dimethyl- (CAS) trimethylamine
4	3.1	3.80	acetic acid (CAS) ethylic acid
5	3.4	1.50	2-propanone, 1-hydroxy- (CAS) Acetol
6	3.6	0.39	1,2-ethanediamine, N-ethyl-
7	11.7	0.72	hexanoic acid (CAS) n-hexanoic acid
8	17.0	0.11	hydroxy dimethyl furanone
9	18.4	0.72	ketoisophorone
10	20.0	6.97	1,2,3-propanetriol
11	20.9	0.61	N-acetylpyrrolidone
12	22.7	0.77	nonanoic acid
13	23.7	4.66	2,3-dihydro-benzofuran
14	24.7	0.73	phenol, 4-ethenyl-2-methoxy-
15	26.1	0.37	1H-indole
16	26.7	0.37	2-propenoic acid, 3-phenyl-, methyl ester
17	26.9	0.24	phenol, 2,6-dimethoxy-
18	27.5	1.34	pyrrolidine, 1-(1-pentenyl)-
19	28.3	0.33	3a,6-Methano-3aH-indene-4-d, octahydro-, (3a.alpha.,4.alpha.,6.alpha.,7a.beta.)-
20	28.7	0.74	trans Sabinene hydrate
21	30.0	7.41	9-octadecenoic acid (Z)-
22	31.3	11.36	1,2,3,4-butanetetrol, [S-(R*,R*)]-
23	32.0	1.20	2(4H)-benzofuranone, 5,6,7,7a-tetrahydro-4,4,7a-trimethyl-
24	32.5	2.15	trans-2-pinanol
25	33.9	2.67	2-Pentadecanone, 6,10,14-trimethyl-
26	34.5	3.98	Tetradecanoic acid
27	35.3	3.54	3-buten-2-one, 4-(4-hydroxy-2,2,6-trimethyl-7-oxabicyclo[4.1.0]hept-1-yl)- (CAS) 4-(4-hydroxy-2,2,6-trimethyl-7-oxa-bicyclo[4.
28	35.8	2.05	pentadecanoic acid, 14-methyl-, methyl ester (CAS) methyl 14-methyl-pentadecanoate
29	36.7	3.44	naphthalene, 1,2,3,4-tetrahydro-2,5,8-trimethyl- (cas) 1,2,3,4-tetrahydro-2,5,8-trimethylnaphthalene
30	37.6	2.62	9-octadecenoic acid (Z)-
31	38.6	10.29	tetradecanoic acid
32	39.4	3.18	(-)-Loliolide
33	39.8	5.17	phytol isomer
34	42.6	6.98	9-octadecenoic acid (Z)-
35	43.5	1.88	9,12,15-octadecatrienoic acid, methyl ester
36	44.4	4.38	1,16-hexadecanediol
37	45.3	1.02	hexadecanamide (CAS) amide 16
38	48.7	0.48	5-heptylpentan-5-olide

Loliolid, the synonym of (-)-loliolide, belongs to the terpenoid substance that was reported for antimicrobial activity (Grabarczyk et al, 2015) and for neurotherapeutic (Silva et

al., 2021). Nonanoic acid is a naturally occurring saturated fatty acid and was reported the inhibition activity to the growth of gram-positive bacteria (Sahin et al., 2006), reduction of microbe translocation, and improved antimicrobe activity (Wang et al., 2018). Ethylenediamine, the synonym of 1,2-Ethanediamine, is an ammonia group that was studied for the antimicrobe and was suggested for further pathogen therapeutic (Musa et al., 2010). Hydroxy dimethyl furanone is a heterocyclic organic compound and showed anti-biofilm properties that inhibited microbe development (Devadas et al., 2019).

Exploration of Orchids as medicinal herbs in Indonesia has been conducted e.g. in Lake Toba (Aswandi and Kholibrina, 2021), Papua (Utami et al., 2017), and middle Java (Nugroho et al., 2016). Some orchid species from the genus *Liparis* have been used in traditional Chinese for the treatment of anti-inflammatory, antibacterial activities, and hemostasis (Liang et al., 2019). The study of *L. nervosa* reported the alkaloid substance had strong antimicrobial activities against a total of 14 pathogenic bacteria (Dong et al., 2010) and the detection of essential oil-based GC-MS analysis (Zhao et al., 2023). With the potential of antimicrobe activities and high variation of the phytochemical substance of the *L. resupinata* in the present study, further observation on non-volatile compounds such as with LC-MS would be beneficial to enrich the data of bioactive compounds from these orchids.

4. Conclusion

The present study revealed the antimicrobial activity and the metabolite profile of *L. resupinata* leaf extract. The leaf methanolic extract of the sample had a medium antibacterial activity against gram-positive pathogens whereas in gram-negative bacteria the inhibition activity was weak. The phytochemical of this wild orchid comprising of antimicrobial against viz., Erythritol, Tetradecanoic acid, 9-octadecenoic, (-)-loliolide, nonanoic acid, 1,2-ethanediamine, and hydroxy dimethyl furanone.

Acknowledgment

This research was funded by The University of Jember, under the grant scheme KeRis-DiMas 2022.

Conflict of Interest

All authors declared that there was no conflict of interest.

References

- Alonso, Alan-Misael, Oscar Kevin Reyes-Maldonado, Ana María Puebla-Pérez, Martha Patricia Gallegos Arreola, Sandra Fabiola Velasco-Ramírez, Victor Zúñiga-Mayo, Rosa E. Sánchez-Fernández, Jorge-Iván Delgado-Saucedo, and Gilberto Velázquez-Juárez. (2022). GC/MS Analysis, Antioxidant Activity, and Antimicrobial Effect of *Pelargonium peltatum* (Geraniaceae). *Molecules*, 27, (11): 3436. <https://doi.org/10.3390/molecules27113436>

- Anand, U., Jacobo-Herrera, N., Altemimi, A., & Lakhssassi, N. (2019). A Comprehensive Review on Medicinal Plants as Antimicrobial Therapeutics: Potential Avenues of Biocompatible Drug Discovery. *Metabolites* 2019, Vol. 9, Page 258, 9(11), 258. <https://doi.org/10.3390/METABO9110258>
- Arum, A.Y. 2023. Analisis DNA barcode anggrek *Liparis resupinata* ridl. Asal 381awasan gunung Gunitir menggunakan penanda molekuler *matk*, *rbcIL*, dan *ITS2* [unpublished bachelor thesis]. The University of Jember
- Aswandi, A. and Kholibrina, C.R., (2021). Ethnomedicinal properties of 381rchidaceae by local communities in Lake Toba region, North Sumatra, Indonesia. In IOP Conference Series: Earth and Environmental Science (Vol. 914, No. 1, p. 012056). IOP Publishing. <https://doi.org/10.1088/1755-1315/914/1/012056>
- Balouiri, M., Sadiki, M., & Ibnsouda, S. K. (2016). Methods for in vitro evaluating antimicrobial activity: A review. *Journal of pharmaceutical analysis*, 6(2), 71-79. <https://doi.org/10.1016/j.jpha.2015.11.005>
- Bitrus, A. A., Olabode, M. P., Abbas, M. A., & Dauda Goni, M. (2018). *Staphylococcus aureus*: A Review of Antimicrobial Resistance Mechanism Mechanis of antibiotic resistance View project The role of Toll-like receptor 4 on the activation of murine macrophage infected with recombinant BCG expressing MSP_1C of *Plasmodium falciparum* View project. <https://doi.org/10.17582/journal.vsr/2018/4.2.43.54>
- Cahyaningsih, R., Magos Brehm, J., & Macted, N. (2021). Gap analysis of Indonesian priority medicinal plant species as part of their conservation planning. *Global Ecology and Conservation*, 26, e01459. <https://doi.org/10.1016/J.GECCO.2021.E01459>
- Darobjati, U.A., Murwanti, R. and Hertiani, T. (2022). *Sterculia quadrifida* r. br: a comprehensive review of ethnobotany, phytochemistry, pharmacology and toxicology. *J Pharm Sci*, 1, p.2. <https://dx.doi.org/10.20961/jpscr.v7i1.52244>
- Devadas, S. M., Nayak, U. Y., Narayan, R., Hande, M. H., & Ballal, M. (2019). 2,5-Dimethyl-4-hydroxy-3(2H)-furanone as an Anti-biofilm Agent Against Non-*Candida albicans* Candida Species. *Mycopathologia*, 184(3), 403–411. <https://doi.org/10.1007/S11046-019-00341-Y/FIGURES/4>
- Dong, Y.F., Li, W.Y., Ye, R.C. and Wang, L., 2010. Antimicrobial and antioxidant activities of total alkaloids of *Liparis nervosa* (Thunb.) Lindl. *Journal of Sichuan University (Natural Science Edition)*, 3, p.050. <https://doi.org/10.3969/j.issn.0490-6756.2010.03.048>
- Eloff, J. N. (2019). Avoiding pitfalls in determining antimicrobial activity of plant extracts and publishing the results. *BMC Complementary and Alternative Medicine*, 19(1), 1–8. <https://doi.org/10.1186/S12906-019-2519-3/TABLES/1>
- Erdelen, W., Adimihardja, K., & Moesdarsono, H. (1999). Biodiversity, traditional medicine and the sustainable use of indigenous medicinal plants in Indonesia. *Agris.Fao.Org*, 7(3), 3–6. <https://agris.fao.org/agris-search/search.do?recordID=NL2001004913>
- Farahmandfar, R., Esmailzadeh Kenari, R., Asnaashari, M., Shahrapour, D., & Bakhshandeh, T. (2019). Bioactive compounds, antioxidant and antimicrobial activities of *Arum maculatum* leaves extracts as affected by various solvents and extraction methods. *Food Science & Nutrition*, 7(2), 465–475. <https://doi.org/10.1002/FSN3.815>
- Gajbhiye, M., Kapadnis, B. (2021). *Lactococcus lactis* subsp. *Cremoris* of Plant Origin Produces Antifungal Cyclo-(Leu-Pro) and Tetradecanoic Acid. *Indian J Microbiol* 61, 74–80. <https://doi.org/10.1007/s12088-020-00917-z>
- Grabarczyk, M., Wińska, K., Mączka, W., Potaniec, B., & Anioł, M. (2015). Loliolide – the most ubiquitous lactone. *Acta Universitatis Lodziensis. Folia Biologica et Oecologica*, 11, 1–8. <https://doi.org/10.1515/FOBIO-2015-0001>

- Hulbah, M., Croxen, M.A. and Tyrrell, G.J., (2021). Phenotypic changes in group B streptococci grown in the presence of the polyols, erythritol, sorbitol and mannitol. *BMC microbiology*, 21(1), p.145. <https://doi.org/10.1186/s12866-021-02208-z>
- Kim S, Lee S, Lee H, Ha J, Lee J, Choi Y, Oh H, Hong J, Yoon Y, Choi KH. (2017). Evaluation on Antimicrobial Activity of Psoraleae semen Extract Controlling the Growth of Gram-Positive Bacteria. *Korean J Food Sci Anim Resour.*;37(4):502-510. <https://doi.org/10.5851/kosfa.2017.37.4.502>.
- Lautié, E., Russo, O., Ducrot, P., & Boutin, J. A. (2020). Unraveling Plant Natural Chemical Diversity for Drug Discovery Purposes. *Frontiers in Pharmacology*, 11, 397. <https://doi.org/10.3389/FPHAR.2020.00397/BIBTEX>
- Li, L., Chung, SW., Li, B. Et al. New insight into the molecular phylogeny of the genus *Liparis* s.l. (Orchidaceae: Malaxideae) with a new generic segregate: *Blepharoglossum*. *Plant Syst Evol* 306, 54 (2020). <https://doi.org/10.1007/s00606-020-01679-3>
- Liang, W., Guo, X., Nagle, D.G., Zhang, W.D. and Tian, X.H., (2019). Genus *Liparis*: A review of its traditional uses in China, phytochemistry and pharmacology. *Journal of Ethnopharmacology*, 234, pp.154-171. <https://doi.org/10.1016/j.jep.2019.01.021>
- Lim, X. Y., I, B. P., & Tan, T. Y. C. (2021). Medicinal Plants in COVID-19: Potential and Limitations. *Frontiers in Pharmacology*, 12, 355. <https://doi.org/10.3389/FPHAR.2021.611408/BIBTEX>
- Mukherjee, P. K., Efferth, T., Das, B., Kar, A., Ghosh, S., Singha, S., Debnath, P., Sharma, N., Bhardwaj, P. K., & Haldar, P. K. (2022). Role of medicinal plants in inhibiting SARS-CoV-2 and in the management of post-COVID-19 complications. *Phytomedicine*, 98. <https://doi.org/10.1016/J.PHYMED.2022.153930>
- Musa, M. A., Khan, M. O. F., Aspedon, A., & Cooperwood, J. S. (2010). Synthesis and Antimicrobial Activity of N,N'-Bis(2-hydroxybenzyl)-1,2-ethanediamine Derivatives. *Letters in Drug Design & Discovery*, 7(3), 165. <https://doi.org/10.2174/157018010790596678>
- Nigussie, D., Davey, G., Legesse, B. A., Fekadu, A., & Makonnen, E. (2021). Antibacterial activity of methanol extracts of the leaves of three medicinal plants against selected bacteria isolated from wounds of lymphoedema patients. *BMC Complementary Medicine and Therapies*, 21(1), 1–10. <https://doi.org/10.1186/S12906-020-03183-0/TABLES/4>
- Nugroho, L.H., Pratiwi, R., Susandarini, R., Wardoyo, E.R.P., Megawati, O. and Handayani, S., 2016. Isolation of bioactive compounds from two orchid species and preliminary test of their cytotoxicity against T47D breast cancer cells. *International Journal of Pharmacognosy and Phytochemical Research*, 8(1), pp.150-155. <https://impactfactor.org/PDF/IJPPR/8/IJPPR,Vol8,Issue1,Article23.pdf/>
- Olivia, N. U., Goodness, U. C., & Obinna, O. M. (2021). Phytochemical profiling and GC-MS analysis of aqueous methanol fraction of *Hibiscus asper* leaves. *Future Journal of Pharmaceutical Sciences* 2021 7:1, 7(1), 1–5. <https://doi.org/10.1186/S43094-021-00208-4>
- Putri, C.N., Rahardian, M.R.R. and Ramonah, D. (2022). Pengaruh Metode Ekstraksi Terhadap Kadar Total Fenol dan Total Flavonoid Ekstrak Etanol Daun Insulin (*Smallanthus sonchifolius*) serta Aktivitas Antibakteri Terhadap *Staphylococcus aureus*, *JPSCR: Journal of Pharmaceutical Science and Clinical Research*. *J Pharm Sci*, 1, p.16. <https://doi.org/10.20961/jpscr.v7i1.43465>
- Puvača, N., & Frutos, R. De L. (2021). Antimicrobial Resistance in *Escherichia coli* Strains Isolated from Humans and Pet Animals. *Antibiotics* 2021, Vol. 10, Page 69, 10(1), 69. <https://doi.org/10.3390/ANTIBIOTICS10010069>
- Rahman, S. I. A., Dyson, Z. A., Klemm, E. J., Khanam, F., Holt, K. E., Chowdhury, E. K., Dougan, G., & Qadri, F. (2020). Population structure and antimicrobial resistance patterns of *Salmonella typhi* isolates in urban Dhaka, Bangladesh from 2004 to 2016.

- PLOS Neglected Tropical Diseases, 14 (2), e0008036. <https://doi.org/10.1371/JOURNAL.PNTD.0008036>
- Ramasamy, S. P., Rajendran, A., Pallikondaperumal, M., Sundararajan, P., Husain, F. M., Khan, A., Hakeem, M. J., Alyousef, A. A., Albalawi, T., Alam, P., Ali, H. M., & Alqasim, A. (2022). Broad-Spectrum Antimicrobial, Antioxidant, and Anticancer Studies of Leaf Extract of *Simarouba glauca* DC In Vitro. *Antibiotics* 2022, Vol. 11, Page 59, 11(1), 59. <https://doi.org/10.3390/ANTIBIOTICS11010059>
- Ramya, R. (2022). GC-MS analysis of bioactive compounds in ethanolic leaf extract of *Hellenia speciosa* (J. Koenig) SR Dutta. *Applied Biochemistry and Biotechnology*, 194(1), 176-186. 9. <https://doi.org/10.1007/s12010-021-03742-2>
- Sahin, N., Kula, I., & Erdogan, Y. (2006). Investigation of antimicrobial activities of nonanoic acid derivatives. *PSP*, 15(2), 141–143. <https://www.researchgate.net/publication/287877102>
- Scanga, S.E., Hasanspahić, B., Zvorničanin, E., Samardžić Koženjić, J., Rahme, A.K. and Shinn-Thomas, J.H., (2018). Erythritol, at insecticidal doses, has harmful effects on two common agricultural crop plants. *PloS One*, 13(4), p.e0192749. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0192749>
- Selvarajan, R., Obize, C., Sibanda, T., Abia, A. L. K., & Long, H. (2022). Evolution and Emergence of Antibiotic Resistance in Given Ecosystems: Possible Strategies for Addressing the Challenge of Antibiotic Resistance. *Antibiotics* 2023, Vol. 12, Page 28, 12(1), 28. <https://doi.org/10.3390/ANTIBIOTICS12010028>
- Setyati, D., Lutfianasari, D., & Ratnasari, T. (2022). Kandungan alkaloid dan flavonoid tiga spesies anggrek berpotensi obat dari Kawasan Gunung Gunitir Kabupaten Jember. *Jurnal Biologi Udayana*, 26(1), 11–20. <https://doi.org/10.24843/JBIOUNUD.2022.V26.I01.P02>
- Silva, J., Alves, C., Martins, A., Susano, P., Simões, M., Guedes, M., Rehfeldt, S., Pinteus, S., Gaspar, H., Rodrigues, A., Goettert, M. I., Alfonso, A., & Pedrosa, R. (2021). Loliolide, a New Therapeutic Option for Neurological Diseases? In Vitro Neuroprotective and Anti-Inflammatory Activities of a Monoterpenoid Lactone Isolated from *Codium tomentosum*. *International Journal of Molecular Sciences*, 22(4), 1–24. <https://doi.org/10.3390/IJMS22041888>
- Swamy, M.K., Arumugam, G., Kaur, R., Ghasemzadeh, A., Yusoff, M.M. and Sinniah, U.R., (2017). GC-MS based metabolite profiling, antioxidant and antimicrobial properties of different solvent extracts of Malaysian *Plectranthus amboinicus* leaves. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine: eCAM*, 2017. <https://doi.org/10.1155/2017/1517683>
- Tetsana, N., Pedersen, H. Æ., & Sridith, K. (2014). Character intercorrelation and the potential role of phenotypic plasticity in orchids: a case study of the epiphyte *Liparis resupinata*. *Plant systematics and Evolution*, 300, 517-526. <https://doi.org/10.1007/s00606-013-0900-0>
- Ulum, F.B., Setyati, D. and Su'udi, M., (2023). Epiphytic ferns and orchids adaptation mechanism based on stomatal structure and chlorophyll content in Urban Forest of Jember University, Indonesia. *Life Science and Biotechnology*, 1(1), pp.10-15. <https://doi.org/10.19184/lb.v1i1.39678>
- Utami, E.S.W., Hariyanto, S. and Manuhara, Y.S.W., 2017. In vitro propagation of the endangered medicinal orchid, *Dendrobium lasianthera* JJ Sm through mature seed culture. *Asian Pacific Journal of Tropical Biomedicine*, 7(5), pp.406-410. <https://doi.org/10.1016/j.apjtb.2017.01.011>
- Vaou, Natalia, Elisavet Stavropoulou, Chrysa Voidarou, Christina Tsigalou, and Eugenia Bezirtzoglou. (2021). Towards Advances in Medicinal Plant Antimicrobial Activity: A

- Review Study on Challenges and Future Perspectives". *Microorganisms* 9, no. 10: 2041. <https://doi.org/10.3390/microorganisms9102041>
- Velu, G., Palanichamy, V., & Rajan, A. P. (2018). Phytochemical and Pharmacological Importance of Plant Secondary Metabolites in Modern Medicine. *Bioorganic Phase in Natural Food: An Overview*, 135–156. https://doi.org/10.1007/978-3-319-74210-6_8
- Wang, J., Huang, N., Xiong, J., Wei, H., Jiang, S., & Peng, J. (2018). Caprylic acid and nonanoic acid upregulate endogenous host defense peptides to enhance intestinal epithelial immunological barrier function via histone deacetylase inhibition. *International Immunopharmacology*, 65, 303–311. <https://doi.org/10.1016/J.INTIMP.2018.10.022>
- Zhao, J., Xu, Z., Gao, P. and Liu, X., (2023). Chemical Composition, In Vitro Antioxidant Activities, and Inhibitory Effects of the Acetylcholinesterase of *Liparis nervosa* (Thunb.) Lindl. Essential Oil. *Biomolecules*, 13(7), p.1089. <https://doi.org/10.3390/biom13071089>



© 2023 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/>).



Optimasi Metode Ekstraksi Albumin Dari Ikan Gabus (*Channa striata*)

Muhammad Haqqi Hidayatullah, Munawwarah dan Andi Suhendi*

Fakultas Farmasi, Universitas Muhammadiyah Surakarta, Jl. A. Yani Tromol Pos 1, Sukoharjo, Indonesia, 57169

*email korespondensi: andi.suhendi@ums.ac.id

Diterima 02 November 2022, Disetujui 13 Oktober 2023, Dipublikasi 16 November 2023

Abstrak: Ikan gabus (*Channa striata*) memiliki kadar protein yang tinggi dengan kandungan utamanya adalah albumin. Sehingga diperlukan metode dan kondisi ekstraksi yang sesuai agar mendapatkan rendemen dan kandungan albumin yang optimal. Penelitian ini bertujuan untuk mendapatkan metode ekstraksi yang optimal antara perebusan biasa, *microwave-assisted extraction* (MAE) dan *ultrasonic-assisted extraction* (UAE) dengan parameter kadar albumin. Ekstraksi dilakukan dengan perbandingan daging ikan gabus dan akuades (1 : 1). Variasi waktu ekstraksi yaitu 5, 10 dan 15 menit. Kadar albumin ditetapkan dengan metode Lowry. Rendemen ekstrak yang dihasilkan dari 3 metode ekstraksi pada waktu ekstraksi 5 menit berurutan 2,419; 1,293 dan 1,575 %b/b. Kurva baku Albumin didapatkan persamaan regresi linier yaitu $y = 3,38x + 0,7396$ dengan nilai $r = 0,997$. Kadar albumin yang diperoleh dari 3 metode ekstraksi pada waktu ekstraksi 10 menit secara berurutan adalah $47,009 \pm 1,046$; $44,792 \pm 5,372$ dan $28,946 \pm 2,260$ %b/b. Berdasarkan data tersebut, metode ekstraksi yang memberikan kadar albumin yang terbesar adalah metode perebusan dengan waktu 10 menit.

Kata kunci: Ikan gabus; Perebusan; *Microwave-assisted extraction* (MAE); *Ultrasonic-assisted extraction* (UAE); Albumin

Abstract. Optimization of Albumin Extraction Methods from Snakehead Fish (*Channa striata*). Snakehead fish (*Channa striata*) contains a high protein content, primarily albumin. In order to obtain optimal yield and albumin content, suitable extraction methods and conditions are required. The objective of this research was to determine the optimal extraction method between conventional boiling, microwave-assisted extraction (MAE), and ultrasonic-assisted extraction (UAE) with the parameter of albumin levels. Snakehead fish meat, blended with the addition of distilled water (water: meat = 1: 1). The extraction duration varied among 5, 10, and 15 minutes. The albumin concentration was determined using the Lowry method. The yield of the extract generated by three extraction methods with a 5-minute extraction time was 2,429.1, 1,293.0, and 1.575%w/w. The standard curve obtained by the linear regression equation was $y = 3.38x + 0.7396$ with a r value was 0.997%. The albumin concentrations obtained from three different extraction method with 10 minutes of extraction were $47,009 \pm 1,046$, $44,792 \pm 5,372$, and $28,944 \pm 2,260$ %b/b. Based on these results, the extraction method that have the highest yields albumin concentration was boiling method with time extraction 10 minute.

Keywords: Snakehead fish; Boiled; Microwave-assisted extraction (MAE); Ultrasonic-assisted extraction (UAE); Albumin

1. Pendahuluan

Ikan gabus (*Channa striata*) merupakan jenis ikan predator yang termasuk dalam suku *channidae*, yaitu suku ikan yang hidup di air tawar (Kordi, 2010). Selain mengandung beberapa mineral, seperti natrium, kalium, kalsium, tembaga, seng, dan besi, ikan gabus juga memiliki

kadar protein yang tinggi dengan kandungan utamanya adalah albumin (Chasanah *et al.*, 2015; Firlianty *et al.*, 2013; Mustafa *et al.*, 2013; Siswanto *et al.*, 2016).

Albumin merupakan komponen utama protein plasma yaitu 60% plasma dengan kadar 3,5-5,0 g/dL. Senyawa ini merupakan jenis protein sederhana, yaitu hanya terdiri dari residu asam amino, yang berbentuk bulat, larut dalam air dan larutan garam encer serta dapat dikoagulasi oleh panas. Albumin memiliki beberapa fungsi fisiologis, yaitu menjaga tekanan osmosis plasma, sebagai pengangkut beberapa senyawa biokimia penting, seperti asam lemak bebas, bilirubin, hormon steroid, kalsium, dan tembaga, serta sebagai sumber asam amino untuk sintesis protein (Satyanarayana & Chakrapani, 2013). Albumin serum dapat digunakan dalam pengobatan berbagai penyakit atau kelainan, seperti diabetes, hepatitis C, *rheumatoid arthritis*, kanker, tumor, gangguan kardiovaskular, luka, luka bakar, hipovolemia, dan hipoalbuminemia (Naveen *et al.*, 2016; Siswanto *et al.*, 2016; Suharjono *et al.*, 2016). Pada pasien dengan kondisi buruk diketahui bahwa semakin rendah kadar albumin, maka semakin meningkat kemungkinan untuk terjadinya mortalitas (Indradjaja *et al.*, 2014). *Human serum albumin* (HSA) memiliki harga mahal sehingga albumin dalam ikan gabus banyak diminati sebagai sumber alternatif HSA (Yuniarti *et al.*, 2013). Untuk meningkatkan kadar albumin serum serta pengaruhnya terhadap pH darah, tidak ada perbedaan yang signifikan antara pemberian albumin dari ekstrak ikan gabus dengan HSA (Nugroho, 2016).

Metode ekstraksi albumin dari ikan gabus yang biasa digunakan adalah dengan vakum ekstraktor, perebusan dan pengukusan dengan pelarut akuades maupun asam klorida 0,1M (Asfar *et al.*, 2014; Dewi, 2016; Nugroho, 2013; Romadhoni *et al.*, 2016; Yuniarti *et al.*, 2013). Ekstraksi dengan pemanasan dapat mempercepat waktu ekstraksi sehingga waktu ekstraksi lebih singkat dan rendemen lebih besar (Faramayuda *et al.*, 2021). Menurut Dewi (2016), apabila dibandingkan dengan metode ekstraksi menggunakan suhu 70°C dengan pH 5,2 (asam klorida) dan suhu 70°C dengan pH 9 (natrium klorida), ekstraksi albumin dari ikan gabus dengan perebusan pada suhu 56°C selama 10 menit menggunakan pelarut akuades pH 7 menghasilkan kadar albumin tertinggi, yaitu $23,24 \pm 4,16$ %b/b.

Berbeda dari metode konvensional, terdapat metode ekstraksi modern yang dikenal dapat mempersingkat waktu ekstraksi dan meningkatkan hasil ekstraksi, yaitu *microwave-assisted extraction* (MAE) dan *ultrasonic-assisted extraction* (UAE). Hal tersebut karena MAE menggunakan energi gelombang mikro untuk memanaskan pelarut yang kontak dengan sampel agar dapat mempartisi komponen kimia dari matriks ke pelarut sedangkan UAE bekerja dengan efek mekanik dari kavitasasi akustik (Liu & Hu, 2010). Penggunaan MAE pada ekstraksi protein dari bekatul mempunyai kondisi optimal, yaitu daya *microwave* 1000 W selama 90 detik dengan

perbandingan bekatul: akuades adalah 0,89 g : 10 mL (Phongthai *et al.*, 2016). Rendemen ekstraksi dengan MAE secara umum berbanding lurus dengan waktu ekstraksi. Semakin lama waktu ekstraksi maka akan semakin baik (Delazar *et al.*, 2012).

Penggunaan UAE pada ekstraksi albumin dari serbuk biji labu manis mempunyai kondisi optimal, yaitu 20 W/g dalam waktu 3 menit dan terjadi penurunan rendemen ketika waktu diperpanjang (Tu *et al.*, 2015). Hasil ekstraksi protein pada *brewer's spent grain* (BSG) dengan metode UAE meningkat dengan bertambahnya waktu ekstraksi dan mencapai maksimal pada waktu 20 menit (Li *et al.*, 2021).

Ekstraksi protein dari tepung kedelai menggunakan metode MAE dengan bufer *laemmli* pH 6,8 pada suhu 60°C menghasilkan kadar protein sebesar 13,40 mg/mL sedangkan dengan metode UAE pada suhu 23°C menghasilkan kadar protein sebesar 12,18 mg/mL (Amponsah & Nayak, 2016). Penggunaan metode UAE pada proses ekstraksi protein pada kulit nanas memberikan hasil ekstraksi sebesar 4,01 mg/mL dan MAE yaitu 2,50 mg/mL (Mala *et al.*, 2021). Metode ekstraksi yang berbeda dapat memberikan rendemen komponen kimia yang berbeda (Wahyuni *et al.*, 2013). Perbedaan metode ekstraksi memberikan rendemen yang berbeda pada ekstraksi protein dalam berbagai sampel. Sehingga pada penelitian ini bertujuan untuk mengetahui metode ekstraksi yang optimal antara metode perebusan, metode MAE dan UAE untuk menghasilkan rendemen dan kadar albumin paling tinggi dari ekstrak ikan gabus.

2. Bahan dan Metode

2.1. Alat dan Bahan

Peralatan yang digunakan pada penelitian ini yaitu Microwave (Maxim; Sidoarjo, Indonesia), Ultrasonicator (Branson 2510E-DTH; New Hampshire, Amerika Serikat), Freeze Dryer (Alpha 1-2 LD plus CHRIST; Osterode am Harz, Jerman), Spektrofotometer UV/Vis (Shimadzu UVmini 1240; Oregon, Amerika Serikat).

Bahan-bahan yang digunakan adalah ikan gabus yang didapatkan dari pasar tradisional sekitar Solo dengan kriteria usia 4-5 bulan dan bobot per ekor 400-600 gram, akuades, Na₂CO₃ p.a. (Merck; Darmstadt, Jerman), NaOH p.a. (Merck; Darmstadt, Jerman), CuSO₄.5H₂O p.a. (Merck; Darmstadt, Jerman), C₄H₄KNaO₆.4H₂O p.a. (Merck; Darmstadt, Jerman), reagen Folin-Ciocalteu (Merck; Darmstadt, Jerman), dan Bovine Serum Albumin (BSA) (Sigma-Aldrich; St. Louis, Amerika Serikat).

2.2. Pembuatan Ekstrak Akuades Daging Ikan Gabus (Dewi, 2016; Choi *et al.*, 2006; Tu *et al.*, 2015)

Ikan gabus (*Channa striata*) dibersihkan dari kepala, sisik, insang dan isi perutnya lalu dicuci bersih hingga tidak terdapat darah maupun lendir. Daging ikan dipisahkan dari bagian

tulang lalu dipotong-potong kecil dan dihaluskan dengan penambahan akuades dengan perbandingan 1 : 1. Sebanyak 500 gram daging ikan gabus diekstraksi dengan 500 mL akuades untuk metode perebusan pada suhu 56°C dan sampel daging sebanyak 250 gram diekstraksi dengan 250 mL akuades untuk metode *microwave-assisted extraction* (MAE) pada mode memasak dan *ultrasonic-assisted extraction* (UAE) pada suhu 56°C. Masing-masing metode ekstraksi dilakukan dengan variasi waktu ekstraksi 5, 10 dan 15 menit. Setelah ekstraksi, dilakukan dua kali penyaringan, yaitu dengan kapas dan kertas saring. Ekstrak ikan gabus lalu dikeringkan menggunakan *freeze dryer*.

2.3. Pembuatan Larutan Stok Bovine Serum Albumin (BSA)

Pembuatan larutan stok BSA 0,2%b/v dengan mengambil 1 mL larutan BSA 1% kemudian dilarutkan dengan akuades hingga 5 mL.

2.4. Pembuatan Larutan Pereaksi Metode Lowry (Lowry *et al.*, 1951)

Pereaksi yang digunakan pada Metode Lowry adalah reagen A dan reagen B. Reagen A berupa larutan Folin-Ciocalteu (reagen fenol) dalam akuades dengan perbandingan 1 : 1. Reagen B dibuat dengan melarutkan 2% Na₂CO₃ dalam 100 mL NaOH 0,1 N kemudian ditambah 1 mL CuSO₄ 1% dan 1 mL K-Na tartrat 2%.

2.5. Penetapan *Operating Time* (OT)

Larutan stok BSA 0,2%b/v sebanyak 1 mL ditambahkan 1 mL reagen B dan 1 mL akuades, didiamkan selama 10-15 menit kemudian ditambah 1 mL reagen A lalu segera dilarutkan dengan akuades hingga 5 mL. Absorbansi diukur menggunakan spektrofotometer visibel.

2.6. Penetapan Panjang Gelombang Maksimal

Larutan stok BSA 0,2%b/v sebanyak 1 mL ditambahkan 1 mL reagen B dan 1 mL akuades, didiamkan selama 10-15 menit kemudian ditambah 1 mL reagen A lalu segera dilarutkan dengan akuades hingga 5 mL. Larutan didiamkan selama *operating time* (OT) kemudian absorbansi diukur menggunakan spektrofotometer visibel dengan berbagai panjang gelombang 500-800 nm.

2.7. Penetapan Kurva Baku Albumin

Pembuatan larutan seri kadar BSA 0,04-0,08% dilakukan dengan pengenceran dari larutan stok BSA 0,2%. Sebanyak 1 ml tiap seri kadar ditambahkan 1 mL reagen B dan 1 mL akuades, didiamkan selama 10-15 menit. Larutan ditambahkan 1 mL reagen A lalu segera dilarutkan dengan akuades hingga 5 mL. Larutan didiamkan selama *operating time* (OT) kemudian absorbansi diukur menggunakan spektrofotometer visibel.

2.8. Penetapan Kadar Albumin Sampel

Dilarutkan 100 mg ekstrak kering dengan akuades hingga 10 mL dalam labu tentukur. Larutan disonikasi dan disaring. Sampel diambil sebanyak 1 mL kemudian ditambahkan 1 mL reagen B dan 1 mL akuades, didiamkan selama 10-15 menit kemudian ditambah 1 mL reagen A lalu segera dilarutkan dengan akuades hingga 5 mL dalam labu tentukur. Larutan didiamkan selama operating time (OT) kemudian absorbansi diukur menggunakan spektrofotometer visible pada panjang gelombang 750 nm.

3. Hasil dan Pembahasan

3.1. Pembuatan Ekstrak Ikan Gabus

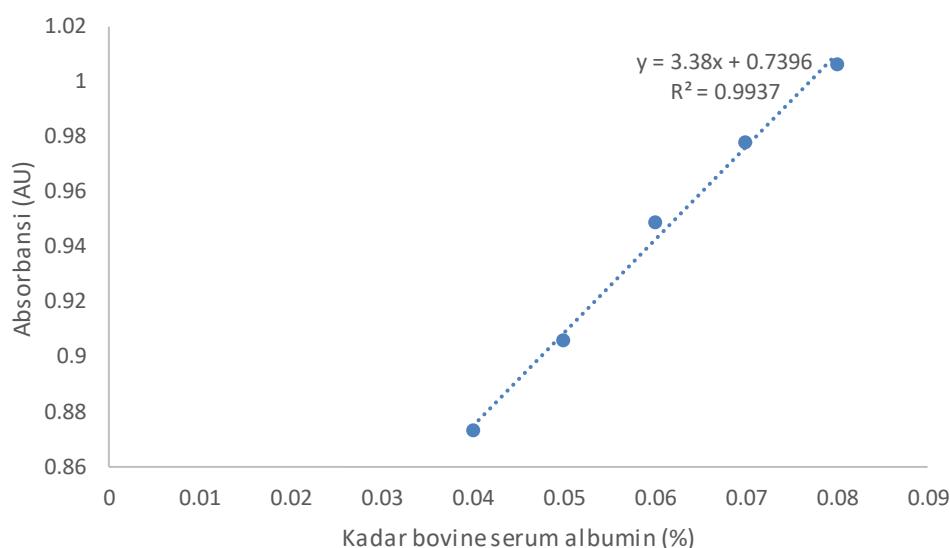
Pembuatan ekstrak Ikan Gabus dilakukan dengan 3 metode yaitu perebusan, MAE dan UAE dengan 3 waktu yang berbeda pada masing-masing metode. Metode yang memberikan rendemen terbanyak adalah metode perebusan pada suhu 56°C dalam waktu 5 menit (Tabel 1). Metode perebusan didasarkan pada kelarutan albumin pada akuades dengan bantuan panas (Dewi, 2016). Semakin lama waktu ekstraksi maka akan semakin baik (Delazar *et al.*, 2012) namun dalam penelitian ini waktu perebusan 5 menit yang memberikan rendemen paling tinggi. Hal ini dapat disebabkan paparan panas pada proses ekstraksi albumin dapat menyebabkan albumin mengalami koagulasi atau denaturasi (Makfoeld *et al.*, 2002; Oreopoulou *et al.*, 2019).

Tabel 1. Rendemen ekstrak albumin ikan gabus (*Channa striata*) dengan metode perebusan, MAE dan UAE. Keterangan: MAE (*Microwave-assisted Extraction*), UAE (*Ultrasonic-assisted Extraction*).

Metode	Waktu (Menit)	Rendemen (% b/b) (n=3)
Perebusan pada suhu 56°C	5	2,419
	10	1,493
	15	2,111
MAE Mode Memasak	5	1,293
	10	1,457
	15	0,878
UAE pada suhu 56°C	5	1,575
	10	1,743
	15	1,728

3.2. Penetapan Kurva Baku Albumin

Hasil penentuan *operating time* untuk pengukuran albumin dengan metode Lowry didapatkan pada menit ke-65. Panjang gelombang maksimal dari pengukuran didapatkan 750 nm. Penentuan dua parameter dilakukan untuk memastikan kestabilan reaksi (Isnindar *et al.*, 2017) dan panjang gelombang maksimum memberikan sensitivitas yang baik (Putri *et al.*, 2022). Hasil penentuan kurva baku didapatkan persamaan regresi linier yaitu $y = 3,38x + 0,7396$ dengan nilai $r = 0,997$ (Gambar 1). Berdasarkan nilai r dan grafik kurva baku didapatkan hubungan linier antara perubahan kadar dengan perubahan absorbansi.



Gambar 1. Kurva baku bovine serum albumin konsentrasi vs absorbansi dengan metode Lowry

3.3. Penetapan Kadar Albumin Sampel

Kadar albumin tertinggi didapatkan dari metode perebusan dengan waktu ekstraksi 10 menit yaitu $47,009 \pm 1,046$ %b/b (Tabel 2). Data ini tidak sejalan dengan data rendemen ekstraksi (Tabel 1), dimana rendemen yang tinggi tidak menunjukkan kadar albumin yang tinggi. Hasil tersebut menunjukkan waktu ekstraksi memiliki pengaruh dalam menghasilkan kadar albumin yang optimal. Hasil penelitian ini sesuai dengan yang ditemukan oleh Fitriyani and Deviarni (2018) dimana waktu ekstraksi yang lebih lama dari 10 menit akan menurunkan nilai kadar albumin. Penelitian lain menunjukkan bahwa metode perebusan selama 10 menit adalah waktu optimal, diduga karena kelarutan albumin dari ikan gabus belum mengalami kerusakan (Nugroho, 2013).

Tabel 2. Hasil rerata kadar albumin dari ekstrak ikan gabus dengan metode Lowry. Keterangan: MAE = *microwave-assisted extraction*; UAE = *Ultrasonic-assisted extraction*.

Metode	Waktu (Menit)	Rerata Kadar Albumin (% b/b) $\pm$ SD (n=3)
Perebusan pada suhu 56°C	5	27,568 $\pm$ 1,493
	10	47,009 $\pm$ 1,046
	15	28,145 $\pm$ 0,255
MAE Mode Memasak	5	21,767 $\pm$ 2,766
	10	44,792 $\pm$ 5,372
	15	29,007 $\pm$ 0,517
UAE pada suhu 56°C	5	32,377 $\pm$ 1,781
	10	28,946 $\pm$ 2,260
	15	30,804 $\pm$ 0,851

Hasil albumin pada metode perebusan dengan aquadest pada suhu 56°C memberikan hasil yang lebih baik dibandingkan penelitian sebelumnya dengan pelarut asam. Konsentrasi

albumin pada sampel ikan gabus pada kelompok bobot sampel 35-300 gram adalah 16,7% (Pratama *et al.*, 2020).

Metode ekstraksi dengan perebusan 56°C memberikan hasil rendemen terbaik dibandingkan metode MAE dan UAE. Hasil ini sejalan dengan penelitian Dewi (2016) yang menyatakan ekstraksi albumin dari ikan gabus dengan perebusan pada suhu 56°C selama 10 menit menggunakan pelarut akuades pH 7 menghasilkan kadar albumin tertinggi, yaitu $23,24 \pm 4,16$ %b/b. Pada metode UAE, protein mengubah struktur dan memberi ruang agar pelarut dapat masuk ke dalam ekstrak dan menyari protein. Adanya kandungan senyawa lain dalam ekstrak mempengaruhi proses penetrasi air dan mempengaruhi kadar protein yang terekstrak. (Aguilar-Acosta *et al.*, 2020). Hasil kadar albumin pada metode MAE dipengaruhi adanya denaturasi akibat panas dari *microwave*. Suhu yang tinggi (180°C) dapat menyebabkan denaturasi dan pembukaan protein sehingga menyebabkan paparan permukaan gugus hidrofobik dan sulfhidril yang terletak di bagian dalam molekul. Hal ini dapat mengakibatkan agregasi protein yang ireversibel dan pembentukan kompleks kovalen yang menyebabkan penurunan kelarutan dan kemampuan ekstraksi protein (Renkema *et al.*, 2000).

4. Kesimpulan

Metode ekstraksi yang memberikan hasil ekstrak ikan gabus paling tinggi adalah metode perebusan pada suhu 56°C selama 5 menit yaitu 2,419%b/b dan metode ekstraksi yang menghasilkan kadar albumin tertinggi adalah metode perebusan dengan suhu 56°C selama 10 menit yaitu $47,009 \pm 1,046$ %b/b.

Ucapan Terima Kasih

Penulis mengucapkan terima kasih atas dukungan dari PT. Mega Medica Pharmaceuticals, Jakarta.

Deklarasi Konflik Kepentingan

Semua penulis menyatakan tidak ada konflik kepentingan terhadap naskah ini.

Daftar Pustaka

- Aguilar-Acosta L. A. Serna-Saldivar S.O. Rodríguez-Rodríguez J. Escalante-Aburto A. Chuck-Hernández C. (2020). Effect of Ultrasound Application on Protein Yield and Fate of Alkaloids during Lupin Alkaline Extraction Process, *Biomolecules* 2020, 10, 292; 10.3390/biom10020292
- Amponsah A. and Nayak B. (2016). Effects of Microwave and Ultrasound Assisted Extraction on the Recovery of Soy Proteins for Soy Allergen Detection, *Journal of Food Science*, 81 (11), T1–T10. 10.1111/1750-3841.13534
- Asfar M., Tawali A.B., Abdullah N. and Mahendradatta M. (2014). Extraction of Albumin of Snakehead Fish (*Channa striatus*) in Producing The Fish Protein Concentrate (FPC), *International Journal of Scientific & Technology Research*, 3 (4), 85–88.
- Chasanah E., Nurilmala M., Purnamasari A.R. and Fithriani D. (2015). Komposisi Kimia, Kadar Albumin dan Bioaktivitas Ekstrak Protein Ikan Gabus (*Channa striata*) Alam dan Hasil Budaya, *JPB Kelautan dan Perikanan*, 10 (2), 123–132.

- Choi I., Choi S.J., Chun J.K. and Moon T.W. (2006). Extraction Yield of Soluble Protein and Microstructure of Soybean Affected by Microwave Heating, *Journal of Food Processing and Preservation*, 30 (4), 407–419. 10.1111/j.1745-4549.2006.00075.x
- Delazar A., Nahar L., Hamedeyazdan S. and Sarker S.D. (2012), Microwave-Assisted Extraction in Natural Products Isolation, Dalam Sarker, S. D. & Nahar, L., eds. *Natural Product Isolation, Methods in Molecular Biology*, Humana Press, New York, pp. 89–115. 10.1007/978-1-61779-624-1.
- Dewi C.L. (2016). *Pengaruh Suhu dan pH Terhadap Efektivitas Ekstraksi Ikan Gabus (Channa striata)*. Skripsi. Fakultas Farmasi. Universitas Muhammadiyah Surakarta : Surakarta.
- Dadan H. 2011. Pola Komunikasi Organisasi di Suatu Perusahaan (Studi Kasus Komunikasi Organisasi PT Makmur Sentosa). Skripsi. Tidak Diterbitkan. Fakultas Ilmu Komunikasi. Universitas Harapan Jaya: Bandung.
- Faramayuda, F., Riyanti, S., Pratiwi, A.S., Mariani, T.S., Elfahmi, E., Sukrasno, S. (2021). Isolasi Sinensetin dari Kumis Kucing (*Orthosiphon aristatus* Blume miq.) Varietas Putih. *JPSCR: Journal of Pharmaceutical Science and Clinical Research*. 6(2). 111-127. 10.20961/jpscr.v6i2.48084
- Firlianty, Suprayitno E., Nursyam H., Hardoko and Mustafa A. (2013). Chemical Composition and Amino Acid Profile of Channidae Collected From Central Kalimantan, Indonesia, *IEESE International Journal of Science and Technology (IJSTE)*, 2 (4), 25–29.
- Indradjaja A., Suparyatha I.B. and Hartawan I.N.B. (2014). Hubungan Antara Kadar Albumin dan Mortalitas Pasien di Unit Perawatan Intensif Anak RSUP Sanglah Denpasar, *Medicina*, 45 (1), 25–30.
- Isnindar, Wahyuono S. and Widyarini S. (2017). *Aktivitas Antioksidan Buah Kopi Hijau Merapi*, *JPSCR: Journal of Pharmaceutical Science and Clinical Research*. 2(2). 130-136. 10.20961/jpscr.v2i2.11040
- Kordi K.M.G.H. (2010). *A to Z Budi Daya Biota Akuatik untuk Pangan, Kosmetik, dan Obat-Obatan*, 1st ed., Lily Publisher, Yogyakarta.
- Li W., Yang H., Coldea T.E., Zhao H. (2021). Modification of structural and functional characteristics of brewer's spent grain protein by ultrasound assisted extraction. *Food Science and Technology*. 139 (110582). 10.1016/j.lwt.2020.110582
- Liu M. and Hu W. (2010). Highly Efficient Microwave-Assisted and Ultrasonic-Assisted Extraction, *Scientific Research*, 98–101.
- Lowry O.H., Rosebrough N.J., Farr A.L. and Randall R.J. (1951). Protein Measurement With The Folin Phenol Reagent, *The Journal of Biological Chemistry*, 193, 265–275.
- Makfoeld D., Marseno D.W., Hastuti P., Anggrahini S., Raharjo S., Sastrosuwignyo S., Suhardi, Martoharsono S., Hadiwiyoto S. and Tranggono. (2002). *Kamus Istilah Pangan dan Nutrisi*, Kanisius, Yogyakarta.
- Mala T., Sadiq M.B., Anal A.K. (2021). Comparative extraction of bromelain and bioactive peptides from pineapple byproducts by ultrasonic- and microwaveassisted extractions. *J Food Process Eng*. 2021;e13709. 10.1111/jfpe.13709
- Mustafa A., Sujuti H., Permatasari N. and Widodo M.A. (2013). Determination of Nutrient Contents and Amino Acid Composition of Pasuruan *Channa striata* Extract, *IEESE International Journal of Science and Technology (IJSTE)*, 2 (4), 1–11.
- Naveen R., Akshata K., Pimple S. and Chaudhari P. (2016). A Review on Albumin as Drug Carrier in Treating Different Diseases and Disorders, *Der Pharmacia Sinica*, 7 (1), 11–15.
- Nugroho A.Y. (2016). *Perbandingan Efektivitas Terapi Albumin Ekstrak Ikan Gabus Murni Dibanding Human Albumin 20% Terhadap Kadar Albumin dan pH Darah pada Pasien Hipoalbuminemia*. Tesis. Fakultas Kedokteran. Universitas Sebelas Maret.
- Nugroho M. (2013). Pengaruh Suhu dan Lama Ekstraksi secara Pengukusan Terhadap Rendemen dan Kadar Albumin Ikan Gabus (*Ophiocephalus striatus*), *Jurnal Saintek Perikanan*, 8 (2), 38–43. 10.14710/ijfst.8.2.38-43

- Oreopoulou, A., Tsimogiannis, D., Oreopoulou, V., 2019. Extraction of Polyphenols From Aromatic and Medicinal Plants: An Overview of the Methods and the Effect of Extraction Parameters, in: Polyphenols in Plants. Elsevier, pp. 243–259. 10.1016/B978-0-12-813768-0.00025-6
- Phongthai S., Lim S.-T. and Rawdkuen S. (2016). Optimization of Microwave-Assisted Extraction of Rice Bran Protein and Its Hydrolysates Properties, *Journal of Cereal Science*, 70 (2016), 146–154. 10.1016/j.jcs.2016.06.001.
- Pratama, W.W., Nursyam, H., Hariati, A.M., Islamy, R.A., Veryl Hasan, (2020). Short Communication: Proximate analysis, amino acid profile and albumin concentration of various weights of Giant Snakehead (*Channa micropeltes*) from Kapuas Hulu, West Kalimantan, Indonesia. *Biodiversitas* 21. 10.13057/biodiv/d210346
- Putri, C. N., Rahardhian, M. R. R., and Ramonah, D. (2022). Pengaruh Metode Ekstraksi Terhadap Kadar Total Fenol dan Total Flavonoid Ekstrak Etanol Daun Insulin (*Smallanthus sonchifolius*) serta Aktivitas Antibakteri Terhadap *Staphylococcus aureus*. *JPSCR: Journal of Pharmaceutical Science and Clinical Research*, 7(1), 15-27. 10.20961/jpscr.v7i1.43465
- Renkema JMS, Lakemond CMM, de Jongh HHJ, Gruppen H, van Vliet T. (2000). The effect of pH on heat denaturation and gel forming properties of soy proteins. *Journal of Biotechnology*. 79 (3) 223–230. 10.1016/S0168-1656(00)00239-X
- Romadhoni A.R., Afrianto E., Pratama R.I. and Grandiosa R. (2016). Extraction of Snakehead Fish [*Ophiocephalus striatus* (Bloch, 1793)] into Fish Protein Concentrate as Albumin Source Using Various Solvent, *Aquatic Procedia*, 7 (2016), 4–11. 10.1016/j.aqpro.2016.07.001.
- Satyanarayana U. and Chakrapani U. (2013). *Biochemistry*, 4th ed., Elsevier, India.
- Siswanto A., Dewi N. and Hayatie L. (2016). Effect of Haruan (*Channa striata*) Extract on Fibroblast Cells Count in Wound Healing, *Journal of Dentomaxillofacial Science*, 1 (2), 234–239. 10.15562/jdmfs.v1i2.3
- Suharjono, Annura S., Saputro I.D. and Rusiani D.R. (2016). Evaluasi Penggunaan Albumin pada Pasien Luka Bakar di RSUD Dr. Soetomo, Dalam *Prosiding Rakernas dan Pertemuan Ilmiah Tahunan Ikatan Apoteker Indonesia 2016*, pp. 92–98.
- Tu G.L., Bui T.H.N., Tran T.T.T., Ton N.M.N. and Le V.V.M. (2015). Comparison of Enzymatic and Ultrasonic Extraction of Albumin from Defatted Pumpkin (*Cucurbita pepo*) Seed Powder, *Food Technology and Biotechnology*, 53 (4), 479–487. 10.17113/ftb.53.04.15.4159
- Wahyuni, D., Van Der Kooy, F., Klinkhamer, P., Verpoorte, R., Leiss, K. (2013). The Use of Bio-Guided Fractionation to Explore the Use of Leftover Biomass in Dutch Flower Bulb Production as Allelochemicals against Weeds. *Molecules* 18. 4510–4525. 10.3390/molecules18044510
- Yuniarti D.W., Sulistiyati T.D. and Suprayitno E. (2013). Pengaruh Suhu Pengeringan Vakum Terhadap Kualitas Serbuk Albumin Ikan Gabus (*Ophiocephalus striatus*), *THPi Student Journal*, 1 (1), 1–9.





Identifikasi Kejadian Ikutan Pasca Imunisasi (KIPI) Vaksin Covid-19 pada Kelompok Komorbiditas di Desa Blaru Kecamatan Pati Kabupaten Pati

Heni Setyoningsih*, Terentia Zahrani Wicaksono dan Dian Arsanti Palupi

Fakultas Farmasi Institut Teknologi Kesehatan Cendekia Utama Kudus, Jl. Lingkar Raya Kudus-Pati Km. 5, Kudus, 59381

*email korespondensi: henisetyo82@gmail.com

Diterima 21 Juli 2022, Disetujui 29 Oktober 2023, Dipublikasi 17 November 2023

Abstrak: Kelompok komorbiditas diketahui menjadi kelompok yang rentan terinfeksi Covid-19. KIPI akibat vaksin Covid-19 dibedakan menjadi reaksi lokal dan reaksi sistemik. Tujuan penelitian ini adalah untuk mengidentifikasi KIPI akibat penggunaan vaksin Covid-19 pada kelompok komorbiditas di Desa Blaru Kecamatan Pati Kabupaten Pati. Metode yang digunakan dalam penelitian ini adalah analisis deskriptif dengan menggunakan pendekatan metode *cross sectional*. Jumlah total responden dalam penelitian sebanyak 92 orang masyarakat di Desa Blaru Kecamatan Pati Kabupaten Pati dan telah mendapatkan kedua dosis vaksin Covid-19. Vaksin Covid-19 yang digunakan diantaranya Sinovac, Astra Zeneca, Moderna, Pfizer, dan Biofarma. Berdasarkan karakteristik usia mayoritas 26-55 tahun sebanyak 59,8%; karakteristik jenis kelamin mayoritas wanita sebanyak 64,1%; karakteristik komorbid mayoritas hipertensi sebanyak 23,9%. Disamping itu, 68,5% responden tidak mengalami KIPI; 9,8% responden mengalami kelelahan; 6,5% responden mengalami demam; 5,4% responden mengalami nyeri di tempat suntik; 3,3 % responden mengalami pusing, nyeri sendi, dan kedinginan atau menggigil. Kesimpulan penelitian ini yaitu tidak terdapat hubungan antara penyakit penyerta dengan KIPI vaksinasi Covid-19 karena hasil p (value) $\geq 0,05$.

Kata kunci: Kejadian ikutan pasca imunisasi (KIPI); Komorbid; Vaksinasi Covid-19

Abstract: Identification of Adverse Events Following Immunization (AEFI) among Comorbidities in Blaru Village Pati Subdistrict Pati Regency. The comorbidities group is susceptible to be infected by Covid-19. AEFI of Covid-19 vaccine is divided into local reactions and systemic reactions. The purpose of this study was to identify AEFI of Covid-19 vaccine among comorbidities in Blaru Village Pati Subdistrict Pati Regency. The study design was a descriptive analysis with a cross-sectional method. Total respondents in this study was 92 of Blaru Village Pati Subdistrict Pati Regency who had received the Covid-19 vaccine. The Covid-19 vaccine used were Sinovac, Astra Zeneca, Moderna, Pfizer, and Biofarma. The results showed the majority of age characteristics was 59.8% (26-55 years old), gender characteristics was 64.1% (women), comorbidity characteristics was 23.9% (hypertension). Moreover, 68.5% respondents did not experience AEFI, 9.8% respondents experienced fatigue, 6.5% respondents experienced fever, 5.4% respondents felt pain at injection site and 3.3% respondents experienced headache, muscle pain, and chills. The conclusion of this study was no relationship between comorbidities with AEFI Covid-19 vaccination because of the results of p (value) data ≥ 0.05 .

Keywords: Adverse events following immunization (AEFI); Comorbidity; Covid-19 vaccine

1. Pendahuluan

Coronavirus Disease 2019 merupakan penyakit menular yang disebabkan oleh virus SARS-CoV-2 (WHO, 2021a). Sejak Desember 2019 kasus pneumonia yang tidak dapat

dijelaskan penyebabnya pertama kali dilaporkan di Wuhan, Provinsi Hubei, China (Lu *et al.*, 2020). Pada 7 Januari 2020 China mengidentifikasi kasus tersebut sebagai virus jenis baru yang disebut *Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2* atau SARS-CoV-2 (Sohrabi *et al.*, 2020). Pada 30 Januari 2020 WHO menyatakan Covid-19 sebagai *Public Health Emergency of International Concern* (PHEIC), sehingga pada akhirnya WHO menetapkan Covid-19 sebagai pandemi pada 11 Maret 2020 (Kemenkes RI, 2020b).

Pemerintah Indonesia melalui Kementerian Kesehatan dalam menangani Covid-19 mulai melakukan vaksinasi sejak 13 Januari 2021, selain itu juga secara aktif mengintensifkan promosi protokol kesehatan sejak masa-masa awal pandemi (Djanas *et al.*, 2021). Pada kuartal pertama tahun 2021 penggunaan vaksin Sinovac telah dilakukan dengan pengawasan dan pelaporan Kejadian Ikutan Pasca Imunisasi (KIPI) yang ketat (Satgas Penanganan Covid-19 RI, 2021b). Pandemi memaksa program vaksinasi dilakukan secepat mungkin tanpa mengurangi keamanan, efektivitas, dan imunogenitas vaksin itu sendiri. Vaksinasi dilakukan setelah keluarnya izin *Emergency Use Authorization* (EUA) dari Badan Pengawas Obat dan Makanan (Badan POM) serta Fatwa Halal Majelis Ulama Indonesia (MUI) tentang masuknya vaksin di Indonesia (BPOM RI, 2021b; MUI, 2021).

Program vaksinasi yang sampai saat ini masih berjalan diketahui bahwa tidak semua orang memiliki reaksi terhadap vaksin Covid-19 atau yang dikenal dengan KIPI (Kejadian Ikutan Pasca Imunisasi). Meskipun mengalami reaksi akibat menerima vaksin Covid-19 hal tersebut merupakan hal yang wajar. Perlu diketahui bahwa KIPI jauh lebih ringan apabila dibandingkan dengan terpapar Covid-19 ataupun mengalami komplikasi terkait Covid-19 (Satgas Penanganan Covid-19 RI, 2021c). Kejadian Ikutan Pasca Imunisasi (KIPI) adalah peristiwa medis yang diprediksi terpaut dengan vaksinasi. KIPI terdiri atas reaksi vaksin, kesalahan prosedur, koinsiden, reaksi kecemasan, ataupun hubungan kausal yang tidak tentu. KIPI dapat diklasifikasikan serius apabila peristiwa medis akibat tiap dosis vaksinasi yang diberikan menimbulkan kematian, kebutuhan rawat inap, serta gejala sisa yang menetap serta mengecam jiwa (Koesnoe, 2021). KIPI di Indonesia sampai saat ini masih berupa indikasi efek ringan dan tidak terlalu berbahaya. Lidiana *et al.* (2021) dalam penelitiannya mengemukakan bahwa reaksi setelah vaksinasi Covid-19 yang paling sering dijumpai yaitu demam, adapun reaksi seperti diare, batuk, dan sesak nafas jarang dijumpai. Menurut Remlabeevi *et al.* (2021) kelompok komorbid sangat rentan mengalami KIPI setelah pemberian vaksin Covid-19 seperti kelelahan, demam, dan pusing.

Komorbid atau penyakit penyerta merupakan penyakit atau kondisi yang hidup berdampingan tetapi seringkali tidak tergantung pada penyakit atau kondisi lain (Horn, 2019). Selama program vaksinasi komorbid menjadi perhatian khusus bagi masyarakat. Kelompok

komorbiditas diketahui menjadi kelompok yang rentan terinfeksi positif Covid-19. Dalam sebuah penelitian pasien dengan komorbid diabetes dan penyakit jantung merupakan faktor risiko kematian pada Covid-19 (Satria *et al.*, 2020). Keterbaruan penelitian ini bahwa, beberapa penelitian KIPI di Indonesia masih terbatas tentang gambaran dan data survei berkaitan dengan Kejadian Ikutan Pasca Vaksinasi (KIPI) Covid 19 tanpa menghubungkan dengan faktor pemicu lain dari kejadian KIPI seperti adanya penyakit penyerta pada penerima vaksin covid-19.

Berdasarkan uraian yang dikemukakan di atas, penelitian tentang Kejadian Ikutan Pasca Imunisasi (KIPI) vaksin Covid-19 masih terbatas dan dari penelitian sebelumnya hanya mengidentifikasi KIPI dengan satu jenis vaksin Covid-19 saja. Perlu dilakukan penelitian terkait “Identifikasi Kejadian Ikutan Pasca Imunisasi (KIPI) Vaksin Covid-19 pada Kelompok Komorbiditas di Desa Blaru Kecamatan Pati Kabupaten Pati” dengan berbagai jenis vaksin Covid-19 yang digunakan oleh kelompok komorbiditas.

2. Bahan dan Metode

Penelitian ini merupakan penelitian kuantitatif yang bersifat deskriptif analitik menggunakan desain *cross sectional* untuk mengidentifikasi Kejadian Ikutan Pasca Imunisasi (KIPI) Vaksin Covid-19 sebagai variabel independen pada kelompok komorbiditas sebagai variabel dependen. Teknik pengumpulan data dilakukan secara prospektif dengan menggunakan metode *simple random sampling* yaitu memberikan peluang kepada seluruh anggota populasi yang memenuhi kriteria inklusi. Penelitian dilakukan di Desa Blaru Kecamatan Pati Kabupaten Pati pada bulan Februari-April 2022. Populasi pada penelitian ini adalah kelompok komorbiditas di Desa Blaru Kecamatan Pati Kabupaten Pati. Sampel pada penelitian ini adalah kelompok komorbiditas di Desa Blaru Kecamatan Pati Kabupaten Pati yang memenuhi kriteria inklusi. Penentuan jumlah sampel berdasarkan rumus Slovin dengan tingkat kepercayaan 10% pada jumlah populasi sebesar 1263 sehingga di peroleh jumlah perhitungan sampel minimal sebesar 92 responden.

Kriteria inklusi dalam penelitian ini antara lain masyarakat yang berusia minimal 18 tahun yang bertempat tinggal di Desa Blaru Kecamatan Pati Kabupaten Pati, masyarakat yang telah menerima vaksin Covid-19 dosis 1 dan dosis 2, masyarakat yang memiliki komorbid, masyarakat yang bersedia mengikuti penelitian dengan mengisi *informed consent*. Sedangkan kriteria eksklusi dalam penelitian ini antara lain masyarakat yang menolak untuk berpartisipasi dalam penelitian dan masyarakat yang tidak mengisi kuesioner.

Instrumen yang digunakan dalam penelitian ini adalah kuesioner. Kuesioner harus memiliki skala, skala pengukuran yang digunakan dalam penelitian ini yaitu skala *guttman* (Nurdin dan Hartati, 2019). Kuisisioner dalam penelitian ini terdiri dari 6 pertanyaan berkaitan dengan penyakit penyerta, jenis vaksin yang digunakan, kejadian KIPI yang dialami dan

penanganan KIPI. Sebelum melakukan penelitian telah melalui izin etik penelitian di Universitas Muhammadiyah Purwokerto dengan nomor KEPK/UMP/40/II/2022.

Analisis data dalam penelitian ini menggunakan uji validitas dan uji realibilitas terhadap 30 responden untuk mengetahui apakah kuesioner layak dan dapat digunakan sebagai instrumen penelitian. Hasil uji validitas menunjukkan bahwa nilai *pearson correlation* $\geq 0,374$ sehingga kuesioner tersebut dinyatakan valid. Pada uji realibilitas menunjukkan hasil nilai *alpha cronbach* sebesar 0,623. Nilai tersebut tidak kurang dari 0,6 maka dapat disimpulkan juga bahwa semua pertanyaan kuesioner tersebut adalah reliabel. Maka kuesioner tersebut sudah valid dan reliabel sehingga dapat digunakan sebagai alat penelitian.

Selanjutnya data kelompok komorbiditas dan Kejadian Ikutan Pasca Imunisasi dianalisis dengan menggunakan SPSS (*Statistical Program for Social Science*) versi 22 dengan uji *Chi-Square* untuk mengetahui ada tidaknya hubungan antara kelompok komorbiditas terhadap Kejadian Ikutan Pasca Imunisasi (KIPI) vaksin Covid-19 dengan taraf signifikan sebesar (0.05).

3. Hasil dan Pembahasan

3.1 Karakteristik responden

Berdasarkan Tabel 1. diperoleh responden yang telah mendapatkan dosis pertama dan dosis kedua vaksin Covid-19 dalam penelitian ini yaitu sebanyak 92 responden. Karakteristik yang diukur dalam penelitian ini diantaranya yaitu usia, jenis kelamin, komorbid, dan jenis vaksin Covid-19.

3.1.1. Usia

Karakteristik usia responden yang paling banyak adalah responden yang berusia 26-55 tahun sebanyak 55 orang (59,8%). Hal ini karena pada kelompok usia tersebut tergolong usia dewasa, dimana seorang dewasa lebih mudah untuk datang ke fasilitas pelayanan kesehatan sendiri dibandingkan dengan lansia yang memiliki ketergantungan dengan orang di sekitarnya. Selain itu masih banyak lansia yang khawatir mengenai vaksin Covid-19 itu sendiri sehingga mengakibatkan para lansia enggan melakukan vaksinasi Covid-19. Dalam studi penelitian Harianja dan Eryando (2021) mengungkapkan bahwa terdapat lansia yang takut menerima vaksinasi Covid-19 karena melihat orang di sekitarnya mengalami KIPI akibat vaksin Covid-19.

Penelitian di Amerika Serikat pada 1.556 lansia usia 50-80 tahun menunjukkan hasil bahwa 20% diantaranya ragu untuk mendapat vaksin Covid-19 sedangkan 14% tidak mau divaksin Covid-19. Dalam penelitian tersebut mengungkapkan bahwa seorang lansia memutuskan mau menerima vaksin Covid-19 karena beberapa faktor seperti telah mengetahui seberapa baik kerja vaksin Covid-19, penelitian oleh diri mereka sendiri, dan rekomendasi oleh dokter, keluarga, atau teman (Malani *et al.*, 2020). Menurut Ernawati *et al.* (2022) menyatakan

bahwa lansia yang enggan melakukan vaksinasi Covid-19 dikarenakan kurangnya pemahaman tentang resiko akibat tertular Covid-19, manfaat memperoleh vaksin Covid-19, serta bagaimana prosedur memperoleh vaksin Covid-19. Karakteristik usia responden yang paling sedikit yaitu responden yang berusia 18-25 tahun sebanyak 3 orang (59,8%). Hal ini karena pada usia tersebut jarang dijumpai seseorang yang memiliki penyakit penyerta.

Tabel 1. Karakteristik responden yang telah mendapatkan dosis pertama dan dosis kedua vaksin Covid-19 di Desa Blaru Kecamatan Pati Kabupaten Pati.

Karakteristik	Jumlah n = 92	Persentase (%)
Usia		
18-25 tahun	3	3,3
26-55 tahun	55	59,8
≥ 55 tahun	34	37,0
Jenis Kelamin		
Pria	33	35,9
Wanita	59	64,1
Komorbid		
Hipertensi	22	23,9
Diabetes	18	19,6
Asma	13	14,1
Penyakit Jantung	18	19,6
Penyakit Ginjal	2	2,2
Penyakit Hati	1	1,1
Penyakit Paru	5	5,4
Penyakit Lambung	10	10,9
Alergi Obat	3	3,3
Jenis Vaksin Covid-19		
Sinovac	44	47,8
Astra Zeneca	25	27,2
Moderna	6	6,5
Pfizer	3	3,3
Biofarma	14	15,2

3.1.2. Jenis kelamin

Karakteristik responden berdasarkan jenis kelamin telah diketahui bahwa responden wanita lebih banyak yaitu sebesar 59 orang (64,1%) sedangkan responden pria sebanyak 33 orang (35,9%). Hal ini karena saat dilakukan penelitian responden wanita jauh lebih antusias dan mudah ditemui daripada responden pria. Selain itu dapat disimpulkan juga bahwa wanita lebih peduli terhadap kesehatan daripada pria. Menurut Teori Green dalam Sari *et al.* (2020) jenis kelamin dapat mempengaruhi perilaku kesehatan seseorang, dimana wanita lebih cenderung peduli terhadap kondisi lingkungan dan kesehatannya. Pada sebuah penelitian mengungkapkan bahwa wanita memiliki pengetahuan yang lebih baik dibandingkan pria tentang pencegahan Covid-19, hal ini disebabkan karena wanita lebih memiliki banyak waktu untuk membaca dan berdiskusi dengan lingkungannya mengenai pencegahan Covid-19 (Wulandari *et al.*, 2020).

3.1.3. Komorbid

Karakteristik responden dilihat dari penyakit komorbid paling banyak adalah hipertensi dengan frekuensi sebanyak 22 responden (23,9%), diabetes dan penyakit jantung memiliki frekuensi terbanyak kedua masing-masing sebanyak 18 responden (19,6%). Hipertensi menjadi komorbid terbanyak karena umumnya terjadi pada usia diatas 40 tahun, namun tidak menutup kemungkinan pada usia produktif yaitu 25-45 tahun seseorang dapat menderita hipertensi karena kurang memperhatikan kesehatan (Anggara dan Prayitno, 2013). Diabetes menjadi komorbid terbanyak kedua karena pada umumnya diabetes terjadi pada usia ≥ 40 tahun sebab pada usia tersebut mulai terjadi peningkatan intoleransi glukosa (Komariah dan Rahayu, 2020). Penyakit jantung juga menjadi komorbid terbanyak selanjutnya karena seseorang yang berusia 35-64 tahun biasanya memiliki resiko penyakit jantung yang disebabkan oleh tingginya tekanan darah, kolesterol, dan pengaruh gaya hidup (CDC, 2021).

Kejadian yang terjadi di Provinsi Sumatera Selatan yaitu hipertensi dan diabetes merupakan faktor komorbid utama yang dapat memperparah kondisi pasien Covid-19 (Nanda *et al.*, 2021). Hal ini diperkuat oleh penelitian Diyono dan Kristanto (2021) bahwa faktor komorbid Covid-19 yang tertinggi diabetes, hipertensi, kemudian diikuti penyakit jantung. Dalam penelitian di Desa Blaru Kecamatan Pati Kabupaten Pati mengenai identifikasi KIPI setelah menerima vaksin Covid-19, diketahui bahwa komorbid terbanyak yang dijumpai pada responden yaitu hipertensi, diabetes, dan penyakit jantung. Dimana komorbid tersebut merupakan kondisi yang perlu diperhatikan dan beresiko apabila tidak segera mendapat vaksin Covid-19.

Bagi seseorang yang memiliki hipertensi diperbolehkan menerima vaksin Covid-19 apabila tekanan darah $<180/110$ mmHg (Perhimpunan Dokter Spesialis Penyakit Dalam Indonesia, 2021). Ada beberapa hal yang dapat dilakukan guna menghindari tekanan darah tinggi sebelum menerima vaksin Covid-19 diantaranya yaitu istirahat yang cukup, melakukan gaya hidup sehat seperti tidak merokok, minum minuman beralkohol, serta berolahraga teratur (Satgas Penanganan Covid-19 RI, 2021a). Bagi penderita diabetes boleh menerima vaksin Covid-19 asalkan dalam kondisi sehat, gula darah terkontrol dengan baik, dan tidak didapati komplikasi akut dari penyakit diabetes (Arti, 2021). Sedangkan pada individu yang memiliki penyakit jantung dapat memperoleh vaksin Covid-19 dengan syarat kondisi jantung dan tekanan darah dalam keadaan stabil (Perhimpunan Dokter Spesialis Kardiovaskular Indonesia, 2021).

KIPI jauh lebih ringan apabila dibandingkan dengan terpapar Covid-19 ataupun mengalami komplikasi terkait Covid-19 (Satgas Penanganan Covid-19 RI, 2021c). Contohnya pada pasien yang memiliki komorbid hipertensi akan jauh lebih berisiko untuk mengalami

gejala klinis yang lebih berat apabila terpapar virus Covid-19 yang dapat juga menyebabkan kematian. Hal ini diduga karena ekspresi ACE2 (*Angiotensin Converting Enzyme 2*) yang sangat tinggi pada penderita hipertensi sehingga dapat menyebabkan penyempitan pembuluh darah (vasokonstriksi) dan tekanan darah menjadi tinggi. Pasien hipertensi yang berusia ≥ 60 tahun yang terpapar virus Covid-19 dapat mengalami manifestasi pneumonia, anosmia, dan sistemik yang memperparah tingkat gejala Covid-19 (Diyono dan Kristanto, 2021).

Diabetes merupakan komorbid yang berisiko tinggi untuk virus Covid-19 karena imunitas tubuh yang dapat berubah. Hal ini dapat terjadi karena adanya penumpukkan gula dalam darah sehingga darah menjadi kental. Sehingga virus dapat masuk ke dalam tubuh dan tidak dapat melakukan perlawanan. Oleh karena itu pasien Covid-19 yang memiliki komorbid diabetes dapat meningkatkan sekresi hormon hiperglikemia seperti katekolamin (stress fisik atau emosional) dan glukokortikoid (hormone steroid) dengan menghasilkan lebih tinggi glukosa dalam darah dan variabilitas glukosa abnormal (Astuti, 2021).

Penyakit jantung selanjutnya menjadi komorbid yang berisiko tinggi apabila terpapar virus Covid-19. Kesehatan jantung dapat terpengaruh secara langsung ketika SARS-CoV-2 menginfeksi otot jantung yang dapat menyebabkan peradangan sehingga berakibat kematian pada otot jantung (miokarditis). SARS-CoV-2 juga dapat mempengaruhi kesehatan jantung secara tidak langsung ketika virus menginfeksi saluran pernapasan dan mengakibatkan gangguan pada sistem pernapasan sehingga tubuh akan kekurangan oksigen di dalam darah (hipoksemia). Hal inilah yang menyebabkan jantung akan bekerja lebih keras untuk memompa darah dan menyalurkan oksigen ke seluruh tubuh yang berdampak terjadinya penyempitan pada pembuluh darah dan gangguan pada irama jantung (Akhmerov dan Marbán, 2020). Penderita penyakit jantung yang terinfeksi Covid-19 akan mengalami gejala yang berat dan dapat menimbulkan komplikasi pada jantung karena jantung harus bekerja lebih keras. Komplikasi yang dapat terjadi yaitu seperti *miokarditis*, jejas miokardium, gagal jantung akut, serangan jantung akut, *tromboemboli*, serta aritmia (Willim *et al.*, 2020).

Pada komorbid penyakit ginjal dapat menjadi faktor resiko virus Covid-19 karena dapat memperburuk gejala pasien seperti terjadinya hematuria dan proteinuria. Pada penderita penyakit ginjal, saluran kemih menjadi target utama SARS-CoV-2. *Coronavirus* memasuki sel melalui ACE 2 dan mengaktifkan Toll-like receptor (TLR). TLR berperan penting dalam patogenesis penyakit ginjal (Karyono dan Wicaksana, 2020)

Faktor komorbid Covid-19 selanjutnya yaitu penyakit paru seperti TBC, asma maupun PPOK (Penyakit Paru Obstruktif Kronis). Seseorang yang memiliki penyakit paru sebelumnya ketika terinfeksi virus Covid-19 akan mengalami gejala atau komplikasi yang lebih buruk. Kegagalan pernafasan menjadi penyebab utama kematian dan memerlukan intervensi ICU. Hal

ini berkaitan dengan patologi virus Covid-19 dimana virus Covid-19 pertama kali menginfeksi saluran pernafasan (Alqahtani *et al.*, 2020).

Sebagian besar penderita penyakit hati memiliki masalah terhadap fungsi kekebalan yang rendah dan fungsi metabolisme yang tidak normal. Oleh karena itu imunitas tubuh tidak cukup mampu untuk melawan virus SARS-CoV-2 dibandingkan dengan individu sehat. Beberapa penelitian menunjukkan penderita penyakit hati dengan infeksi virus Covid-19 dapat mengarah pada risiko perkembangan penyakit dan kematian (Hu *et al.*, 2022).

Penderita penyakit lambung yang menggunakan obat golongan PPI (*Proton Pump Inhibitor*) dosis tinggi memungkinkan mengalami peningkatan risiko terinfeksi Covid-19. Penggunaan obat golongan PPI dapat menyebabkan rendahnya kadar asam lambung sehingga memudahkan virus Covid-19 menginfeksi (Ghazanfar *et al.*, 2022).

3.1.4. Jenis vaksin Covid-19

Vaksinasi pertama kali diberikan kepada tenaga kesehatan kemudian dilanjutkan dengan masyarakat usia 18-59 tahun. Pada Februari 2021 usia diatas 59 tahun menjadi sasaran selanjutnya untuk memperoleh vaksinasi Covid-19 (Indonesia Baik, 2021). Pada penelitian ini terdapat 5 jenis vaksin Covid-19 yang diberikan yaitu Sinovac, Astra Zeneca, Moderna, Pfizer, dan Biofarma. Karakteristik responden berdasarkan jenis vaksin Covid-19 dapat diketahui bahwa vaksin yang paling banyak digunakan sampai yang terendah berturut-turut yaitu Sinovac sebanyak 44 orang (47,8%), Astra Zeneca sebanyak 25 orang (27,2%), Biofarma sebanyak 14 orang (15,2%), Moderna sebanyak 6 orang (6,5%), dan Pfizer sebanyak 3 orang (3,3%). Sinovac merupakan merek vaksin yang paling banyak digunakan di Desa Blaru karena desa sebagai unsur pemerintahan yang bersentuhan langsung dengan masyarakat bekerja sama dengan puskesmas di Kecamatan Pati untuk menyelenggarakan program vaksinasi bersama yang pada saat itu vaksin Sinovac menjadi pilihan pertama untuk menekan angka kejadian infeksi virus Covid-19.

Sinovac merupakan vaksin yang pertama digunakan di Indonesia, efek samping Sinovac yang relatif ringan, dan yang terakhir meskipun tingkat efikasinya rendah (65,3%), namun seimbang dengan efek sampingnya (Octafia, 2021). Vaksin Astra Zeneca menjadi vaksin yang terbanyak kedua setelah Sinovac, hal ini karena tingkat efikasi yang dimiliki oleh vaksin Astra Zeneca lebih rendah dibandingkan dengan vaksin Moderna dan Pfizer (62,1-90%) (Voysey *et al.*, 2021). Biofarma adalah vaksin yang diproduksi dari bahan baku vaksin Sinovac asal China yang memiliki tingkat efikasi yang sama, vaksin Biofarma sendiri baru mendapatkan izin edar oleh Badan POM pada tanggal 16 Februari 2021 (BPOM RI, 2021a). Moderna dan Pfizer adalah merek vaksin yang jarang ditemui pada responden, hal ini karena vaksin Moderna pada awalnya hanya diperuntukkan untuk tenaga kesehatan yang menjadi garda terdepan sebagai vaksin

booster (Kemenkes RI, 2021b). Vaksin Pfizer pada mulanya dipergunakan untuk masyarakat sekitar Jabodetabek (Jakarta, Bogor, Depok, Tangerang, Tangerang Selatan, dan Bekasi) yang belum pernah mendapatkan vaksin Covid-19 sebelumnya karena vaksin ini membutuhkan penanganan dan penyimpanan khusus dan harus segera digunakan (Widyawati, 2021). Vaksin Pfizer harus disimpan pada suhu -60 sampai dengan -80 °C dan ditangani pada suhu 2-8 °C (Polack *et al.*, 2020).

3.2. Kejadian KIPI vaksin Covid-19

Distribusi kejadian setelah mendapatkan vaksin Covid-19 dibagi menjadi terjadi KIPI dan tidak terjadi KIPI. Hasil penelitian frekuensi terbanyak ditunjukkan pada responden yang tidak mengalami Kejadian Ikutan Pasca Imunisasi (KIPI) vaksin Covid-19 sebanyak 63 orang (68,5%). Pada sebuah penelitian diketahui pada responden yang menerima vaksin Sinovac tidak menimbulkan KIPI pada 61,8% responden pada pemberian vaksin dosis pertama dan 88,1% responden tidak mengalami KIPI pada pemberian vaksin dosis kedua (Simanjorang *et al.*, 2021). Penelitian lain menyebutkan vaksin Sinovac tidak menyebabkan KIPI apapun pada 52,5% responden (Syariah, 2022). Hal ini sejalan dengan penelitian Wu *et al.* (2021) bahwa *inactivated* vaksin seperti Sinovac efek lokal dan sistemik pasca vaksinasi relatif rendah dan bahkan jarang ditemui kasus KIPI apabila dibandingkan dengan jenis vaksin vektor dan asam nukleat.

Tabel 2. Distribusi KIPI vaksin Covid-19 pada responden di Desa Blaru Kecamatan Pati Kabupaten Pati.

KIPI	Jumlah (n)	Persentase (%)
Terjadi KIPI	29	31,6
▪ Demam	6	6,5
▪ Pusing	3	3,3
▪ Nyeri di tempat suntik	5	5,4
▪ Nyeri sendi	3	3,3
▪ Kelelahan	9	9,8
▪ Kedinginan/menggigil	3	3,3
Tidak terjadi KIPI	63	68,5
Total	92	100

KIPI vaksin Covid-19 yang dialami oleh kelompok komorbiditas termasuk KIPI ringan karena KIPI yang dialami menunjukkan reaksi lokal dan sistemik, tidak didapati adanya reaksi berat seperti alergi (Tabel 2). Reaksi lokal yang dialami yaitu nyeri di tempat suntik ditemukan pada 5 responden. Reaksi sistemik yang paling banyak dijumpai yaitu kelelahan dan demam. Rata-rata lama waktu seseorang mengalami KIPI akibat vaksin Covid-19 dalam penelitian ini yaitu 1-5 hari.

Tidak semua orang yang divaksinasi akan menunjukkan gejala KIPI, karena setiap orang memiliki sistem imun yang berbeda-beda (Herdyana *et al.*, 2022). Meskipun mengalami reaksi

akibat menerima vaksin Covid-19 hal tersebut merupakan hal yang wajar. KIPi sendiri muncul karena merupakan sebuah reaksi yang menandakan dimana vaksin Covid-19 telah bekerja di dalam tubuh manusia. KIPi akibat vaksin Covid-19 bersifat sementara dan gejala tersebut akan hilang dalam beberapa hari (UNICEF, 2021). KIPi vaksin Covid-19 dapat terjadi akibat adanya reaksi yang berhubungan dengan komponen vaksin, cacat kualitas vaksin, kesalahan prosedur, kecemasan karena takut disuntik, maupun kejadian koinsiden atau reaksi kebetulan (WHO, 2021b).

KIPi akibat penggunaan vaksin Covid-19 berdasarkan jenis vaksin yang diperoleh, yaitu Sinovac, Astra Zeneca, Moderna, Pfizer, dan Biofarma ditampilkan pada Tabel 3.

Tabel 3. Distribusi KIPi vaksin Covid-19 berdasarkan jenis vaksin dan gejala yang muncul pada responden di Desa Blaru Kecamatan Pati Kabupaten Pati.

KIPi	Jenis Vaksin Covid-19				
	Sinovac	Astra Zeneca	Moderna	Pfizer	Biofarma
Demam	0	6	0	0	0
Pusing	0	3	0	0	0
Nyeri di tempat suntik	0	0	3	2	0
Nyeri sendi	0	2	0	1	0
Kelelahan	0	6	3	0	0
Kedinginan/menggigil	0	3	0	0	0
Total	0	20	6	3	0

Pada responden yang menerima vaksin Astra Zeneca dapat diketahui bahwa KIPi yang dialami paling banyak ialah demam dan kelelahan, selanjutnya diikuti pusing, kedinginan atau menggigil, dan nyeri sendi. Hasil ini sejalan dengan penelitian Remlabeevi *et al.* (2021) bahwa KIPi setelah mendapat vaksin Astra Zeneca yang terbanyak adalah demam dan kelelahan.

Pada vaksin Moderna didapati KIPi pada responden berupa nyeri di tempat suntik dan kelelahan. Sejalan dengan penelitian yang dilakukan Kitagawa *et al.* (2022) nyeri di tempat suntik menjadi KIPi terbanyak setelah menerima dosis kedua vaksin Moderna, selanjutnya diikuti kelelahan.

Pada vaksin Pfizer menunjukkan bahwa nyeri di tempat suntik adalah KIPi yang dijumpai pada responden setelah menerima vaksin Covid-19. Hal ini sesuai dengan penelitian Im *et al.* (2021) bahwa yang menerima kedua dosis vaksin Pfizer KIPi yang paling banyak dijumpai yaitu nyeri di tempat suntik. Dari hasil penelitian ini maka dapat disimpulkan bahwa frekuensi terjadinya KIPi vaksin Covid-19 sangat umum terjadi, dimana sebagian besar gejala yang timbul yaitu berupa reaksi ringan dan tidak membutuhkan penanganan yang serius (Sebastian *et al.*, 2019).

Sinovac dan Biofarma merupakan vaksin yang dibuat dari virus yang tidak aktif atau inactivated virus. Sinovac memiliki efikasi sebesar 65,3% di Indonesia. Artinya seseorang yang mendapatkan vaksin Sinovac memiliki risiko 65,3% lebih rendah terinfeksi virus Covid-19

dibandingkan dengan seseorang yang tidak divaksin. Hasil penelitian menunjukkan bahwa Sinovac menimbulkan KIPI rendah bahkan tidak menimbulkan KIPI (Zhang *et al.*, 2021). Astra Zeneca adalah vaksin berbasis vektor atau vector virus. Vaksin ini memiliki efikasi sebesar 76%. Pada saat penelitian uji klinik fase III pernah dilaporkan kejadian transverse myelitis pada 2 subjek, namun pada akhirnya setelah melewati beberapa uji Astra Zeneca menyatakan vaksinnya aman dan efektif untuk mencegah virus Covid-19 (Knoll dan Wonodi, 2021). Pfizer dan Moderna merupakan vaksin yang memiliki efikasi tinggi dibandingkan dengan Sinovac dan Astra Zeneca. Pfizer memiliki efikasi sebesar 95%, sedangkan Moderna memiliki efikasi sebesar 94,5%. Baik Pfizer dan Moderna merupakan vaksin jenis mRNA. Terkait kejadian KIPI vaksin Pfizer pernah ditemukan kejadian anafilaksis (6 kasus dari 272.000), sedangkan untuk Moderna tidak ada laporan terkait masalah keamanan yang signifikan (Anderson *et al.*, 2020; Polack *et al.*, 2020).

3.3 Analisis bivariat hubungan Kejadian Ikutan Pasca Imunisasi (KIPI) vaksin Covid-19 dengan komorbiditas

Analisis hubungan antara Kejadian Ikutan Pasca Imunisasi (KIPI) vaksin Covid-19 dengan komorbiditas maka perlu dilakukan analisis bivariat. Hasil analisis bivariat diperoleh bahwa tidak ada hubungan yang bermakna antara Kejadian Ikutan Pasca Imunisasi (KIPI) vaksin Covid-19 dengan komorbid responden ($0,128 \geq 0,05$). Ketentuan signifikan adalah jika nilai p (*value*) $\leq 0,05$, sebaliknya jika nilai p (*value*) $\geq 0,05$ maka dapat dinyatakan tidak terdapat hubungan (Wahyono, 2012). Hal ini sejalan dengan penelitian Remlabeevi *et al.* (2021) yang menyatakan bahwa komorbid seperti diabetes, penyakit jantung, hipertensi, atau asma tidak ditemukan berhubungan dengan Kejadian Ikutan Pasca Imunisasi (KIPI) akibat vaksin Covid-19 karena KIPI dapat terjadi oleh karena adanya reaksi vaksin terkait cacat mutu, reaksi terkait kesalahan prosedur vaksinasi, reaksi kecemasan, ataupun reaksi koinsiden. Selain itu kemungkinan pemberian vaksin Covid-19 pada pasien penderita komorbid sudah sesuai dengan prosedur yang ada. Penelitian lain juga menunjukkan bahwa KIPI vaksin Covid-19 tidak berhubungan dengan penyakit penyerta karena seseorang yang memiliki penyakit penyerta memiliki imunitas yang berbeda antara yang satu dengan yang lain selain itu seseorang yang memiliki penyakit penyerta dapat melakukan vaksinasi setelah melakukan skrining terlebih dahulu (Yulyani *et al.*, 2022).

Sebagian besar KIPI yang dilaporkan setelah vaksinasi Covid-19 lebih tepat dikatakan sebagai respon imun daripada reaksi alergi. Kelompok komorbiditas yang tidak melakukan vaksinasi Covid-19 akan lebih rentan terpapar virus Covid-19. Hal ini karena orang-orang yang memiliki komorbid tidak memiliki daya tahan tubuh yang baik untuk membuat antibodi. Oleh karena itu mereka yang memiliki penyakit penyerta harus dalam kondisi yang terkontrol yang

sudah dipastikan oleh masing-masing dokter yang merawat apabila hendak menerima vaksin Covid-19 (Kemenkes RI, 2021a).

Tabel 4. Analisis bivariat hubungan komorbiditas Terhadap Kejadian Ikutan Pasca Imunisasi (KIPI) vaksin Covid-19.

Komorbiditas	Terjadi KIPI	Tidak Terjadi KIPI	Pearson Chi-Square (P. Value)
Hipertensi	8	14	0,128
Asma	4	9	
Jantung	6	12	
Diabetes	3	15	
Asma	3	10	
Paru	1	4	
Lambung	2	8	
Alergi Obat	1	1	
Ginjal	1	1	
Total	29	74	

Selain itu, hasil menunjukkan bahwa meskipun memiliki komorbid ternyata jauh lebih banyak responden yang tidak mengalami KIPI akibat vaksin Covid-19. Hal ini mungkin disebabkan karena usia responden lebih banyak masuk ke dalam kategori usia produktif, kondisi tubuh responden pada saat vaksin optimal, selain itu dapat juga karena penyakit penyerta dalam kondisi terkontrol sesuai dengan syarat vaksin Covid-19 pada penderita yang memiliki komorbid. Pada penelitian ini sebagian besar responden menerima vaksin Sinovac dan Astra Zeneca, sebanding dengan tingkat efikasinya yang rendah maka KIPI yang ditimbulkan juga rendah.

4. Kesimpulan

Kejadian Ikutan Pasca Imunisasi (KIPI) vaksin Covid-19 pada masyarakat di Desa Blaru Kecamatan Pati Kabupaten Pati sebanyak 29 responden (31,5%), diantaranya yaitu demam (6,5%), pusing (3,3%), nyeri di tempat suntik (5,4%), nyeri sendi (3,3%), kelelahan (9,8%), dan kedinginan atau menggigil (3,3%). Tidak terdapat hubungan antara kelompok komorbiditas dengan Kejadian Ikutan Pasca Imunisasi (KIPI) vaksin Covid-19.

Ucapan Terimakasih

Peneliti mengucapkan terima kasih kepada seluruh masyarakat Desa Blaru Kecamatan Pati Kabupaten Pati yang telah terlibat dalam penelitian ini.

Deklarasi Konflik Kepentingan

Semua penulis menyatakan tidak ada konflik kepentingan terhadap naskah ini.

Daftar Pustaka

- Akhmerov, A., and Marbán, E. (2020). Covid-19 and the heart. *Circulation Research*, 126, pp.1443–1455.
- Alqahtani, J. S., Oyelade, T., Aldhahir, A. M., Alghamdi, S. M., Almeahmadi, M., Alqahtani, A. S. and Hurst, J. R. (2020). Prevalence, severity and mortality associated with COPD and

- smoking in patients with COVID-19: a rapid systematic review and meta-analysis. *PloS one*, 15(5), e0233147.
- Anderson, E. J., Roupael, N. G., Widge, A. T., Jackson, L. A., Roberts, P. C., Makhene, M., and Beigel, J. H. (2020). Safety and immunogenicity of SARS-CoV-2 mRNA-1273 vaccine in older adults. *New England Journal of Medicine*, 383(25), 2427-2438.
- Anggara, F. H. D., dan Prayitno, N. (2013). Faktor-faktor yang berhubungan dengan tekanan darah di Puskesmas Telaga Murni, Cikarang Barat tahun 2012. *Jurnal Ilmiah Kesehatan*, 5(1), pp.20–25.
- Arti, F. M. N. (2021). Vaksin, amankah untuk penderita Diabetes Melitus (DM)?. Covidcare.Id. Available from: <https://covidcare.id/artikel/vaksin-amankah-untuk-penderita-diabetes-melitus-dm> [Accessed 23 Oktober 2021].
- Astuti, S. (2021). Analisis hubungan penyakit penyerta (komorbid) dengan tingkat keparahan gejala Covid-19. Skripsi, Universitas Islam Negeri Alauddin Makassar.
- BPOM RI. (2021a). Badan POM terbitkan EUA vaksin Covid-19 produksi Bio Farma. Available from: <https://www.pom.go.id/new/view/more/berita/21226/Badan-POM-Terbitkan-EUA-Vaksin-COVID-19-Produksi-Bio-Farma.html> [Accessed 14 Juni 2022].
- BPOM RI. (2021b). Penerbitan persetujuan penggunaan dalam kondisi darurat atau Emergency Use Authorization (EUA) pertama untuk vaksin Covid-19. Available from: <https://www.pom.go.id/new/view/more/pers/584/Penerbitan-Persetujuan-Penggunaan-Dalam-Kondisi-Darurat-Atau-Emergency-Use-Authorization--EUA--Pertama-Untuk-Vaksin-COVID-19.html> [Accessed 16 November 2021].
- CDC. (2021). Heart disease: it can happen at any age. Available from: https://www.cdc.gov/heartdisease/any_age.htm [Accessed 8 Juni 2022].
- Diyono, dan Kristanto, B. (2021). Faktor komorbid Covid-19 di Indonesia. *KOSALA: Jurnal Ilmu Kesehatan*, 9(1), pp.51–59.
- Djanas, D., Yusirwan, Martini, R. D., Rahmadian, Putra, H., Zanir, A., Syahrial, dan Nindrea, R. D. (2021). Survey data of Covid-19 vaccine side effects among hospital staff in a national referral hospital in Indonesia. *Data in Brief*, 36, pp.1–7.
- Ernawati, E., Naziyah, N., dan Rifiana, A. J. (2022). Hubungan pengetahuan dan sikap terhadap kecemasan lansia komorbid dengan pemberian vaksinasi Covid-19. *Malahayati Nursing Journal*, 4(3), pp.634–642.
- Ghazanfar, H., Kandhi, S., Shin, D., Muthumanickam, A., Gurjar, H., Qureshi, Z. A and Muthumanickam, A. M. A. (2022). Impact of COVID-19 on the gastrointestinal tract: a clinical review. *Cureus*, 14(3).
- Harianja, R. R., dan Eryando, T. (2021). Persepsi kelompok lansia terhadap kesediaan menerima vaksinasi Covid-19 di wilayah Rural Indonesia. *PREPOTIF: Jurnal Kesehatan Masyarakat*, 5(2), pp.775–783.
- Herdyana, E., Darmayanti, R., Puspitasari, B., dan Komariyah, S. (2022). Edukasi penanganan side effects pasca imunisasi vaksin Covid-19 bagi masyarakat Desa Bangkok Kecamatan Gurah Kabupaten Kediri. *Communnity Development Journal*, 3(1), pp.225–232.
- Horn, S. D. (2019). Comorbidity. *Encyclopedia Britannica*. Available from: <https://www.britannica.com/science/comorbidity> [Accessed 29 September 2021].
- Hu, X., Sun, L., Guo, Z., Wu, C., Yu, X., and Li, J. (2022). Management of COVID-19 patients with chronic liver diseases and liver transplants. *Annals of hepatology*, 27(1), 100653.
- Im, J. H., Kim, E., Lee, E., Seo, Y., Lee, Y., Jang, Y., Yu, S., Maeng, Y., Park, S., Park, S., Kim, J., Lee, J. S., and Baek, J. H. (2021). Adverse events with the pfizer-BioNTech Covid-19 vaccine among Korean healthcare workers. *Yonsei Medical Journal*, 62(12), pp.1162–1168.
- Im, J. H., Kim, E., Lee, E., Seo, Y., Lee, Y., Jang, Y., Yu, S., Maeng, Y., Park, S., Park, S., Kim, J., Lee, J. S., and Baek, J. H. 2021. Adverse events with the pfizer-BioNTech Covid-19 vaccine among Korean healthcare workers. *Yonsei Medical Journal*, 62(12), 1162–1168.

- Indonesia Baik. (2021). Lansia mulai vaksinasi Covid-19. Available from: <https://indonesiabaik.id/infografis/lansia-mulai-vaksinasi-covid-19> [Accessed 26 April 2022].
- Karyono, D. R., dan Wicaksana, A. L. (2020). Current prevalence, characteristics, and comorbidities of patients with Covid-19 in Indonesia. *Journal of Community Empowerment for Health*, 3(2), 77.
- Kemkes RI. (2020b). *Pedoman pencegahan dan pengendalian coronavirus disease (Covid-19)* (L. Aziza, A. Aqmarina, dan M. Ihsan (eds.); 5th ed.). Kementerian Kesehatan RI.
- Kemkes RI. (2021a). Frequently Asked Question (FAQ) seputar pelaksanaan vaksinasi Covid-19. 2(1), pp.1–16.
- Kemkes RI. (2021b). Kemenkes tegaskan vaksin Moderna hanya untuk booster nakes dan publik yang belum pernah menerima vaksin Covid-19. Sehat Negeriku. Available from: <https://sehatnegeriku.kemkes.go.id/baca/rilis-media/20210813/0938282/kemenkes-tegaskan-vaksin-moderna-hanya-untuk-boosternakes-dan-publik-yang-belum-pernah-menerima-vaksin-covid-19/> [Accessed 21 Mei 2022].
- Kitagawa, H., Kaiki, Y., Sugiyama, A., Nagashima, S., Kurisu, A., Nomura, T., Omori, K., Akita, T., Shigemoto, N., Tanaka, J., and Ohge, H. (2022). Adverse reactions to the BNT162b2 and mRNA-1273 mRNA COVID-19 vaccines in Japan. *Journal of Infection and Chemotherapy*, 28(4), pp.576–581.
- Knoll, M. D., and Wonodi, C. (2021). Oxford–AstraZeneca Covid-19 vaccine efficacy. *The Lancet*, 397(10269), 72–74.
- Koesnoe, S. (2021). Teknis pelaksanaan vaksin covid dan antisipasi KIPI. PAPDI. Available from: [https://www.papdi.or.id/pdfs/1001/Dr Sukanto - Ws Vaksin Covid KIPI.pdf](https://www.papdi.or.id/pdfs/1001/Dr%20Sukanto%20-%20Ws%20Vaksin%20Covid%20KIPI.pdf) [Accessed 29 September 2021].
- Komariah, dan Rahayu, S. (2020). Hubungan usia, jenis kelamin dan indeks massa tubuh dengan kadar gula darah puasa pada pasien diabetes melitus tipe 2 di Klinik Pratama Rawat Jalan Proklamasi, Depok, Jawa Barat. *Jurnal Kesehatan Kusuma Husada*, pp. 41–50.
- Lidiana, E. H., Mustikasari, H., Pradana, K. A., dan Permatasari, A. (2021). Gambaran karakteristik kejadian ikutan pasca vaksinasi Covid-19 pada tenaga kesehatan alumni Universitas ‘Aisyiyah Surakarta. *Jurnal Ilmiah Kesehatan*, 11(1), pp.11–17.
- Lu, H., Stratton, C. W., and Tang, Y. W. (2020). Outbreak of pneumonia of unknown etiology in Wuhan, China: the mystery and the miracle. *Journal of Medical Virology*, 92(4), pp.401–402.
- Malani, P. N., Solway, E., and Kullgren, J. T. (2020). Older adults’ perspectives on a Covid-19 vaccine. *JAMA Health Forum*, 1(12), pp.1–3.
- MUI. (2021). Komisi fatwa MUI pusat menetapkan vaksin Covid-19 produksi sinovac halal dan suci. Available from: <https://mui.or.id/berita/29405/komisi-fatwa-mui-pusat-menetapkan-vaksin-covid-19-produksi-sinovac-halal-dan-suci/> [Accessed 16 November 2021].
- Nanda, C. C. S., Indaryati, S., dan Koerniawan, D. (2021). Pengaruh komorbid hipertensi dan diabetes mellitus terhadap kejadian Covid-19. *Jurnal Keperawatan Florence Nightingale*, 4(2), pp.68–72.
- Nurdin, I., dan Hartati, S. (2019). *Metodologi penelitian sosial*. Surabaya: Media Sahabat Cendekia.
- Octafia, L. A. (2021). Vaksin Covid-19 : perdebatan, persepsi dan pilihan. *Jurnal Emik*, 4(2), pp.160–174.
- Perhimpunan Dokter Spesialis Kardiovaskular Indonesia. (2021). Vaksinasi Covid-19 pada pasien dengan penyakit jantung bawaan. Available from: <https://inaheart.org/news/5336/> [Accessed 15 Mei 2022].
- Perhimpunan Dokter Spesialis Penyakit Dalam Indonesia. (2021). Pemberian vaksinasi Covid-19 pada pasien dengan penyakit penyerta/komorbid. Available from:

- <https://www.papdi.or.id/berita/info-papdi/1024-rekomendasi-papdi-tentang-pemberian-vaksinasi-covid-19-pada-pasien-dengan-penyakit-penyerta-komorbid-revisi-18-maret-2021> [Accessed 21 Oktober 2021].
- Polack, F. P., Thomas, S. J., Kitchin, N., Absalon, J., Gurtman, A., Lockhart, S., Perez, J. L., Pérez Marc, G., Moreira, E. D., Zerbini, C., Bailey, R., Swanson, K. A., Roychoudhury, S., Koury, K., Li, P., Kalina, W. V., Cooper, D., Frenck, R. W., Hammitt, L. L., ... Gruber, W. C. (2020). Safety and efficacy of the BNT162b2 mRNA Covid-19 vaccine. *New England Journal of Medicine*, 383(27), pp.2603–2615.
- Remlabeevi, A., Mathew, T., Nair, G. S. H., Nair, G. L. R., and Alex, M. R. (2021). Adverse events and their association with comorbidities after first and second doses of Covishield vaccination among healthcare workers of Government owned medical colleges in Kerala. *MedRxiv*.
- Sari, A. R., Rahman, F., Wulandari, A., Pujiarti, N., Laily, N., Anhar, V. Y., Anggraini, L., Azmiyannoor, M., Ridwan, A. M., dan Muddin, F. I. (2020). Perilaku pencegahan Covid-19 ditinjau dari karakteristik individu dan sikap masyarakat. *Jurnal Penelitian Dan Pengembangan Kesehatan Masyarakat Indonesia*, 1(1), pp.32–37.
- Satgas Penanganan Covid-19 RI. (2021a). 5 rekomendasi hindari tekanan darah tinggi sebelum vaksinasi Covid-19. Available from: <https://covid19.go.id/edukasi/masyarakat-umum/5-rekomendasi-hindari-tekanan-darah-tinggi-sebelum-vaksinasi-covid-19> [Accessed 15 Mei 2022].
- Satgas Penanganan Covid-19 RI. (2021b). Informasi tentang KIPi atau reaksi setelah vaksinasi Covid-19. Available from: <https://kipi.covid19.go.id/> [Accessed 16 November 2021].
- Satgas Penanganan Covid-19 RI. (2021c). Mekanisme pemantauan dan pelaporan KIPi. Available from: <https://covid19.go.id/masyarakat-umum/mekanisme-pemantauan-dan-pelaporan-kipi> [Accessed 29 September 2021].
- Satria, R. M. A., Tutupoho, R. V., dan Chalidyanto, D. (2020). Analisis faktor risiko kematian dengan penyakit komorbid Covid-19. *Jurnal Keperawatan Silampari*, 4(1), pp.48–55.
- Sebastian, J., Gurumurthy, P., Ravi, M. D., and Ramesh, M. (2019). Active surveillance of adverse events following immunization (AEFI): a prospective 3-year vaccine safety study. *Therapeutic Advances in Vaccines and Immunotherapy*, 7, pp.1–9.
- Simanjorang, C., Surudani, C. J., dan Makahaghi, Y. B. (2021). Gambaran awal efek samping vaksin Sinovac-Coronavac pada petugas kesehatan di Kabupaten Kepulauan Sangihe. *Jurnal Ilmiah Sesebanua*, 5(2), pp.47–53.
- Sohrabi, C., Alsafi, Z., O'Neill, N., Khan, M., Kerwan, A., Al-Jabir, A., Iosifidis, C., and Agha, R. (2020). World Health Organization declares global emergency: A review of the 2019 novel coronavirus (COVID-19). *International Journal of Surgery*, 76, pp.71–76.
- Syariah, N. (2022). Prevalensi Kejadian Ikutan Pasca Imunisasi (KIPi) vaksinasi Sinovac di Klinik Unismuh Medical Centre. Skripsi, Universitas Muhammadiyah Makassar.
- UNICEF. (2021). Vaksin Covid-19 dan KIPi. Available from: https://www.unicef.org/indonesia/id/media/9896/file/Booklet_Vaksin_COVID-19_%26_KIPi.pdf [Accessed 15 Mei 2022].
- Voysey, M., Clemens, S. A. C., Madhi, S. A., Weckx, L. Y., Folegatti, P. M., Aley, P. K., Angus, B., Baillie, V. L., Barnabas, S. L., Bhorat, Q. E., Bibi, S., Briner, C., Cicconi, P., Collins, A. M., Colin-Jones, R., Cutland, C. L., Darton, T. C., Dheda, K., Duncan, C. J. A., Zuidewind, P. (2021). Safety and efficacy of the ChAdOx1 nCoV-19 vaccine (AZD1222) against SARS-CoV-2: an interim analysis of four randomised controlled trials in Brazil, South Africa, and the UK. *The Lancet*, 397, pp.99–111.
- Wahyono, T. (2012). *Analisis statistik mudah dengan SPSS 20*. Jakarta: Elex Media Komputindo.
- WHO. (2021a). Coronavirus disease (Covid-19). Available from: https://www.who.int/health-topics/coronavirus#tab=tab_2 [Accessed 28 September 2021].
- WHO. (2021b). Klasifikasi KIPi. Available from: <https://in.vaccine-safety->

- training.org/classification-of-aefis.html [Accessed 29 September 2021].
- Widyawati. (2021). Vaksin Pfizer tahap awal diperuntukan untuk masyarakat umum di Jabodetabek. Sehat Negeriku. Available from: <https://sehatnegeriku.kemkes.go.id/baca/rilis-media/20210821/3938331/vaksin-pfizer-tahap-awal-diperuntukan-untuk-masyarakat-umum-di-jabodetabek/> [Accessed 21 Mei 2022].
- Willim, H. A., Ketaren, I., dan Supit, A. I. (2020). Dampak Coronavirus Disease 2019 terhadap sistem kardiovaskular. *E-CliniC*, 8(2), pp.237–245.
- Wu, Q., Dudley, M. Z., Chen, X., Bai, X., Dong, K., Zhuang, T., Salmon, D., and Yu, H. (2021). Evaluation of the safety profile of Covid-19 vaccines: a rapid review. *BMC Medicine*, 19(1), pp.1–16.
- Wulandari, A., Rahman, F., Pujianti, N., Sari, A. R., Laily, N., Anggraini, L., Muddin, F. I., Ridwan, A. M., Anhar, V. Y., Azmiyanoor, M., dan Prasetyo, D. B. (2020). Hubungan karakteristik individu dengan pengetahuan tentang pencegahan Coronavirus Disease 2019 pada masyarakat di Kalimantan Selatan. *Jurnal Kesehatan Masyarakat Indonesia*, 15(1), pp.42–46.
- Yuliani, V., Hasbie, N. F., Farich, A., dan Valentine, A. (2022). Hubungan status demografi, komorbid dengan KIPi post vaksin Covid-19 pada tenaga kesehatan. *Jurnal Ilmiah Kesehatan Sandi Husada*, 11(1), pp.153–160.
- Zhang, Y., Zeng, G., Pan, H., Li, C., Hu, Y., Chu, K., and Zhu, F. (2021). Safety, tolerability, and immunogenicity of an inactivated SARS-CoV-2 vaccine in healthy adults aged 18–59 years: a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 1/2 clinical trial. *The Lancet infectious diseases*, 21(2), 181–192.



© 2023 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/>).



Hubungan Kadar Obat Gentamisin Dalam Darah Terhadap *Outcome Clinic* Pada Pasien Anak Yang Menderita Pneumonia Di RSUD Ajibarang

Masita Wulandari Suryoputri*, Dewi Latifatul Ilma dan Nialiana Endah Endriastuti

Jurusan Farmasi, Fakultas Ilmu-ilmu Kesehatan, Universitas Jenderal Soedirman, Jl. Dr. Soeparno Kampus Karangwangkal, Purwokerto, Indonesia, 53212

*email korespondensi: masita.suryoputri@unsoed.ac.id

Diterima 08 Juni 2022, Disetujui 29 Oktober 2023, Dipublikasi 20 November 2023

Abstrak: Gentamisin merupakan obat dengan indeks terapi sempit yang perlu dilakukan pemantauan kadar obat dalam darah karena dapat berpengaruh pada luaran klinis pasien. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui hubungan kadar gentamisin dengan *outcome clinic* pada pasien anak yang menderita pneumonia. Perhitungan kadar gentamisin dalam darah dapat dilakukan secara farmakokinetika berdasarkan dosis dan frekuensi pemberian obat menggunakan rumus matematika. Penelitian ini merupakan penelitian dengan desain observasional dan *retrospektif*. Pengumpulan data dilakukan selama 3 bulan di Instalasi Rekam Medik RSUD Ajibarang. Pengambilan data secara *total sampling* yang memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi. Analisis data statistik menggunakan uji *chi square* untuk mengetahui hubungan kadar gentamisin dengan *outcome clinic* responden. Hasil penelitian ini menunjukkan terdapat 52 responden (96,3%) memiliki kadar C_{ss}^{ave} sesuai kisaran terapi (0,5-10mg/L) dan 2 responden (3,7%) memiliki kadar C_{ss}^{ave} tidak sesuai kisaran terapi. Dari 52 responden yang memiliki kadar C_{ss}^{ave} sesuai kisaran terapi (0,5-10mg/L) terdapat 21 responden memberikan *outcome clinic* membaik dan 31 responden memberikan *outcome clinic* belum membaik, sedangkan 2 responden yang memiliki kadar C_{ss}^{ave} tidak sesuai kisaran terapi terdapat 1 responden memberikan *outcome clinic* membaik dan 1 responden memberikan *outcome clinic* belum membaik. Kesimpulan: berdasarkan perhitungan estimasi kadar obat gentamisin, tidak terdapat hubungan yang signifikan antara kadar C_{ss}^{ave} gentamisin dengan *outcome clinic* pasien anak penderita pneumonia di RSUD Ajibarang ($p>0.05$).

Kata kunci: Gentamisin; *Outcome clinic*; Pneumonia

Abstract. The Correlation with Gentamicin Drug Levels in the Blood and Clinical Outcomes in Pediatric Pneumonia Patients at Ajibarang Regional Hospital. Gentamicin is a drug with a narrow therapeutic index that needs to be monitored for drug levels in the blood because it can affect the patient's clinical outcome. This study aimed to determine the relationship between gentamicin levels and clinical outcomes in pediatric patients with pneumonia. Calculation of gentamicin levels in the blood has been done pharmacokinetically based on the dose and frequency of drug administration using mathematical formulas. This study was an observational and retrospective study. Data collection was carried out for 3 months at Medical Record installation RSUD Ajibarang Hospital. Total sampling of data included inclusion and exclusion criteria. Statistical data analysis used the chi square test to determine the relationship between gentamicin levels and respondent's clinical outcomes. The results of this study showed that there were 52 respondents (96,3%) had C_{ss}^{ave} levels in accordance with the therapeutic range (0,5-10 mg/L) and 2 responden (3,7%) had C_{ss}^{ave} levels not in accordance with the therapeutic range. There were 21 respondents who gave good clinical outcomes and 31 respondents who gave poor clinical outcomes among the 52 respondents who had C_{ss}^{ave} levels within the therapeutic range (0.5-10 mg/L), and 1 respondent gave good clinic outcomes and 1 respondent gave bad clinic outcomes among the 2 respondents who had C_{ss}^{ave} levels outside the therapeutic range. The conclusion was according to calculate estimation of

gentamisin level, there was no significant correlation ($p>0.05$) between the estimated levels of C_{ss} and gentamicin and the clinical outcome of pediatric patients with pneumonia at RSUD Ajibarang Hospital.

Keywords: Gentamicin; Outcome clinic; Pneumonia

1. Pendahuluan

Pneumonia adalah penyakit infeksi saluran pernapasan akut yang umumnya disebabkan oleh bakteri dan virus yang mempengaruhi alveoli serta cabang bronkial distal pada paru-paru. Pada orang yang terkena pneumonia, alveoli akan dipenuhi oleh cairan sehingga asupan oksigen terbatas (Torres *et al.*, 2021). Pneumonia menyumbang sekitar 16% dari 5,6 juta kematian balita dan menewaskan sekitar 880.000 anak pada tahun (UNICEF, 2018). Penemuan kasus pneumonia pada balita dengan jumlah yang tinggi terdapat pada tahun 2016 sebesar 65,27% (Kemenkes RI, 2018). Pneumonia dapat disebabkan oleh bakteri, virus, dan jamur. Pneumonia sebagian besar disebabkan oleh bakteri. Antibiotik merupakan terapi utama pneumonia yang disebabkan bakteri (Farida dan Soleqah, 2016). Bakteri penyebab pneumonia diantaranya *S.aureus*, *Streptococcus pyogenes*, *Enterococci sp*, *Diplococcus pneumoniae*, *H. influenzae*, *M. catarrhalis*, *S. pneumoniae*, *M. pneumoniae*, *C. pneumoniae*, *Klebsiella pneumoniae*, *Acinetobacter sp*, dan *Pseudomonas sp* (Farida *et al.*, 2017). Terapi empirik antibiotik yang digunakan dalam terapi pneumonia diantaranya makrolida/tetrasiklin untuk patogen *S. pneumoniae*, *M. pneumoniae*, dan *C. pneumoniae*, kombinasi floroquinolon/ β -lactam dengan makrolida/karbapenem untuk patogen MDR *S. pneumoniae*, dan aminoglikosida (gentamisin, amikasin, dan tobramisin) untuk patogen *S. aureus* dan bakteri gram negatif seperti *Pseudomonas sp*, *Klebsiella Pneumoniae* dan *Acinetobacter baumannii* (Martha *et al.*, 2017). Pemberian gentamisin pada terapi pneumonia anak diberikan secara intravena bolus dengan dosis 3-7 mg/kg/24 jam (*one daily dose*) atau dosis 3-5 mg/kg 2-3 kali sehari (Winter, 2013).

Gentamisin merupakan salah satu golongan aminoglikosida dengan indeks terapi sempit sehingga membutuhkan pemantauan kadar obat dalam darah (Diasinos *et al.*, 2015). Pemantauan kadar obat dalam darah merupakan pengukuran konsentrasi obat di dalam darah untuk memantau kadar terapi agar tetap berada dalam rentang terapi (Kovacevic *et al.*, 2016). Cara untuk mengukur kadar obat dalam darah yaitu dengan pengambilan sampel darah secara langsung dan secara matematika melalui pendekatan farmakokinetika dengan rumus *concentration steady-states* (C_{ss}) dan *concentration peak* (C_{max}), karena pemantauan kadar obat dalam darah menggunakan teknik pengambilan sampel darah secara langsung memerlukan biaya yang relatif mahal, memerlukan alat khusus serta harus menentukan waktu pengambilan sampel darah yang tepat (Suryoputri *et al.*, 2020). Dengan didapatkannya estimasi kadar obat di dalam darah, diharapkan dapat mencapai terapi yang optimal (Lintong *et al.*, 2013).

Estimasi kadar gentamisin dalam darah pada 31 pasien sebanyak 21 pasien (64,52%) memiliki nilai C_{ss}^{max} lebih dari 10 mg/L dan sebanyak 10 pasien (32,26%) memiliki nilai C_{ss}^{ave} kurang dari 0,5 mg/L (Endriastuti *et al*, 2015). Setelah pemberian gentamisin 3 hari estimasi kadar gentamisin dalam darah yang sesuai dengan kisaran terapeutik pada pasien anak penderita pneumonia berat sebanyak 8 pasien memperlihatkan *clinical outcome* sembuh dan 23 pasien tidak sembuh, serta tidak ada hubungan yang signifikan ($p>0,005$) antara estimasi kadar obat gentamisin dengan *clinical outcome* pada pasien anak penderita pneumonia berat.

Pemantauan kadar obat gentamisin perlu dilakukan untuk memperoleh terapi yang optimal dan meminimalisir kejadian yang tidak diinginkan seperti ototoksisitas yaitu kerusakan permanen pada pendengaran dan vestibular, jika kadar puncak gentamisin melebihi 10 mg/mL (Shargel *et al.*, 2016). Tanda dari ototoksisitas pendengaran yaitu penurunan ketajaman pendengaran pada jangkauan percakapan, perasaan penuh atau tekanan di telinga, tinnitus. Ototoksisitas vestibular mengakibatkan hilangnya keseimbangan. Selain itu, penggunaan gentamisin juga mengakibatkan nefrotoksisitas yang memiliki sifat sedikit reversibel (Bauer *et al.*, 2008). Pemantauan kadar obat gentamisin dapat dilakukan dengan menghitung estimasi kadar gentamisin berdasarkan nilai C_{ss}^{min} , C_{ss}^{ave} dan C_{ss}^{max} pada pasien. Penelitian ini belum pernah dilakukan di RSUD Ajibarang. Oleh karena itu, perlu dilakukan penelitian mengenai estimasi kadar gentamisin dalam darah di RSUD Ajibarang.

2. Bahan dan Metode

2.1. Desain Penelitian

Penelitian ini merupakan penelitian dengan desain observasional dan menggunakan data retrospektif dari data rekam medis RSUD Ajibarang Periode Januari 2018-Desember 2020. Pengumpulan data melalui data rekam medik pasien berupa: identitas pasien (usia, jenis kelamin, berat badan dan tinggi badan), data subjektif (demam, sesak nafas, batuk, pilek), tanda-tanda vital (suhu, *heart rate* dan *respiration rate*), data laboratorium (leukosit, eosinofil dan basofil) dan data penunjang (foto thorax). Perkiraan kadar gentamisin didapat dengan menggunakan rumus *Consentration Steady-State* (C_{ss}) secara farmakokinetika.

2.2. Lokasi dan Waktu Penelitian

Penelitian dilakukan sekitar 8 bulan dengan pengambilan data selama 3 bulan (April-Juli 2021) pada pasien rawat inap di bagian rekam medis RSUD Ajibarang.

2.3. Populasi dan Sampel Penelitian

2.3.1. Populasi Penelitian

Populasi penelitian merupakan seluruh data rekam medis pada pasien anak rawat inap berdiagnosis pneumonia yang menggunakan gentamisin secara intravena periode Januari 2018

sampai Desember 2020 di RSUD Ajibarang.

Teknik pengambilan sampel menggunakan metode *total sampling*. Sampel penelitian merupakan seluruh populasi yang memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi. Kriteria inklusi antara lain pasien anak rawat inap berusia 0-18 tahun, pasien anak rawat inap yang berdiagnosis pneumonia, pasien rawat inap lebih dari 3 hari, pasien anak yang menggunakan gentamisin secara iv bolus, dan pasien anak yang memiliki data rekam medik yang lengkap berupa Identitas pasien (usia, jenis kelamin, berat badan dan tinggi badan), dan data perbaikan klinis berupa : data subjektif (demam, sesak nafas, batuk, pilek), tanda-tanda vital (suhu, *heart rate* dan *respiration rate*), data laboratorium (leukosit, eosinofil dan basofil) dan data penunjang (foto thorax). Perhitungan kadar gentamisin di dapatkan dari data rekam medis pasien, yaitu dosis gentamisin iv bolus dan interval pemberian obat, serta pustaka menentukan nilai serum kreatinin, klirens, volume distribusi, dan laju eliminasi obat. Kriteria eksklusi pada penelitian ini adalah pasien dewasa, pasien anak yang menggunakan gentamisin secara intravena dan oral, serta pasien anak yang tidak memiliki data perbaikan klinis yang lengkap.

2.4. Analisis Data Penelitian

2.4.1. Analisis Data Univariat

Analisis univariat digunakan untuk menghitung perkiraan kadar gentamisin dalam darah dalam keadaan tunak dengan menggunakan perhitungan estimasi *concentration steady-state*. Perhitungan perkiraan kadar gentamisin dalam darah iv bolus secara farmakokinetika menggunakan rumus pada Persamaan 1.

$$C_{ss}^{ave} = \frac{Div}{Vd.k.\tau} \text{ (a)} \quad C_{ss}^{max} = \frac{Div}{Vd} \left(\frac{1}{1-e^{-k.\tau}} \right) \text{ (b)} \quad C_{ss}^{min} = \frac{Div}{Vd} \left(\frac{1}{1-e^{-k.\tau}} \right) \cdot e^{-k.\tau} \text{ (c)}$$

Persamaan 1. Perhitungan perkiraan kadar gentamisin dalam darah iv bolus secara farmakokinetika (Winter, 2013). Keterangan: C_{ss}^{ave} = kadar rata-rata obat dalam darah (mg/L) (a), C_{ss}^{max} = kadar maksimal obat dalam darah (mg/L) (b), C_{ss}^{min} = kadar minimum obat dalam darah (mg/L) (c), D_{iv} = dosis iv bolus gentamisin (mg), τ = interval dosis pemberian (jam), Vd = volume distribusi (L) dan k = tetapan laju eliminasi obat (/jam).

2.4.2. Analisis data Bivariat

Analisis bivariat digunakan untuk menguji hubungan antara variabel bebas dengan variabel terikat. Variabel bebas dalam penelitian ini yaitu perkiraan kadar C_{ss}^{ave} gentamisin pasien anak pneumonia yang dikelompokkan menjadi dua kategori yaitu sesuai rentang terapi (0,5-10 mg/L) dan tidak sesuai rentang terapi ($\leq 0,5$ mg/L atau ≥ 10 mg/L). Variabel terikat berupa *outcome clinic* responden. *Outcome clinic* responden dikatakan membaik jika responden tidak demam, tidak sesak nafas, tanda-tanda vital normal (suhu, *heart rate* dan *respiration rate*), data laboratorium normal (leukosit, eosinofil dan basofil) dan kondisi saat keluar rumah sakit dengan status sembuh/membaik (Torres *et al.*, 2021). *Outcome clinic* responden dikatakan

belum membaik jika responden masih mengalami demam/sesak nafas dengan atau tanpa tanda-tanda vital normal, dan dengan atau tanpa data laboratorium normal. Penilaian *outcome* terapi dilakukan setelah 72 jam (tiga hari) penggunaan antibiotik yang pertama diberikan kepada pasien anak penderita pneumonia. Apabila hasil interpretasi data diperoleh $p < 0.05$, maka H_0 ditolak yang berarti tidak ada hubungan antara kadar obat gentamisin dengan *outcome clinic* pasien anak penderita pneumonia.

Penelitian ini telah mendapatkan izin penelitian dari pihak RSUD Ajibarang dengan No 445.1/1264/III/2021. Selain itu, penelitian ini juga telah mendapatkan persetujuan etik berdasarkan *ethical approval* dari Komite Etik Penelitian Kesehatan Fakultas Ilmu-ilmu Kesehatan Universitas Jenderal Soedirman Purwokerto dengan No 328/EC/KEPK/III/2021.

3. Hasil dan Pembahasan

3.1. Karakteristik Responden

Karakteristik responden pada penelitian ini dapat dilihat pada Tabel 1. Karakteristik yang diperoleh dari penelitian digolongkan berdasarkan usia, dan jenis kelamin. Karakteristik usia responden dikategorikan menjadi 4 yaitu : usia 0-27 hari masuk dalam kategori neonates, usia 28 hari-1 tahun masuk dalam kategori bayi, usia 2-11 tahun masuk kategori anak, dan usia 12-18 tahun masuk dalam kategori remaja (FDA, 2014).

Karakteristik usia responden yang menderita pneumonia paling banyak responden berusia 28 hari-1 tahun (70,4%) (Tabel 1.). Hasil penelitian ini didukung oleh Kaunang *et al.*, (2016) bahwa penderita pneumonia anak yang dirawat di ruangan intensive anak berusia < 1 tahun dan penelitian Bestari dan Karuniawati (2019) menyatakan bahwa pasien pneumonia pada balita paling banyak berusia 0-5 tahun (89%). Hasil penelitian Hartati *et al.*, (2012) didapatkan faktor risiko yang berhubungan secara bermakna yaitu usia balita, riwayat pemberian ASI, status gizi balita dan kebiasaan merokok keluarga. Kegiatan edukasi tentang peningkatan pemberian ASI dan nutrisi kepada orangtua balita perlu ditingkatkan untuk mencegah terjadinya pneumonia. Faktor lain yang mempengaruhi mudah terpaparnya pneumonia pada anak adalah rentannya sistem kekebalan tubuh anak pada usia tersebut sehingga mudah terinfeksi oleh penyakit yang ditularkan melalui udara, sistem imunitas anak yang belum berfungsi secara sempurna, dan pola tingkah laku anak yang lebih banyak berisiko terpapar bakteri (Kaparang *et al.*, 2014).

Jenis kelamin pada karakteristik responden menunjukkan jumlah responden laki-laki lebih banyak dibandingkan jumlah responden perempuan yaitu 31 responden (57,4%) dan 23 responden (42,6%). Penelitian ini sejalan dengan penelitian Kaparang *et al.*, (2014) yang melaporkan bahwa pasien pneumonia anak lebih banyak berjenis kelamin laki-laki dibandingkan perempuan yaitu 30 pasien (56,60%) dan 23 pasien (43,40%). Selain itu,

didukung oleh penelitian Bestari dan Karuniawati (2019) menyatakan bahwa pasien pneumonia anak paling banyak menyerang laki-laki (60%) dibandingkan perempuan (40%). Menurut Muenchhoff dan Goulder (2014) perempuan memiliki tingkat kekebalan humoral dan seluler yang lebih kuat dalam merespon infeksi dibandingkan dengan laki-laki dan diameter saluran pernapasan anak laki-laki lebih kecil dibandingkan anak perempuan, sehingga laki-laki lebih rentan terkena pneumonia dibandingkan perempuan.

Tabel 1. Karakteristik Usia Responden Pediatrik Penderita Pneumonia di RSUD Ajibarang.

Karakteristik Responden	Jumlah (n=54)	Persentase (%)
Usia		
0-27 hari	3	5,6
28 hari-1 tahun	38	70,4
2-11 tahun	13	24,1
12-18 tahun	0	0
Jenis Kelamin		
Laki-laki	31	57,4
Perempuan	23	42,6
Dosis pemberian		
< 3 mg/kg/hari	4	7,4
3-7 mg/kg/hari	43	79,6
>7 mg/kg/hari	7	13,0
Durasi pemberian		
< 7 hari	51	94,4
7-14 hari	3	5,6
> 10 hari	0	0

Karakteristik dosis pemberian responden menunjukkan bahwa responden paling banyak mendapatkan dosis 3-7 mg/kg/hari yaitu 43 responden (79,6%) (Tabel 1). Hal tersebut sesuai dengan Winter (2013) dosis gentamisin pada pediatri 3-7 mg/kg dengan interval 24 jam karena memiliki efikasi baik dan risiko ototoksisitas lebih kecil. Gentamisin merupakan antibiotik golongan *concentration dependent killing* serta memiliki *post antibiotics effect* yang mana memiliki efek antibakteri yang tahan lama setelah konsentrasi obat berkurang dibawah nilai KHM (Konsentrasi Hambat Minimum) sehingga pada pemberian dengan interval 24 jam akan menunjukkan hasil yang efektif dan akan meminimalkan efek toksik dibandingkan pemakaian 2-3 kali sehari (Cahyani *et al.*, 2019) . Berat badan pasien sangat berperan penting dalam pemberian dosis gentamisin. Pemberian dosis yang kurang akan menyebabkan obat berada dalam keadaan subterapetik sehingga tidak akan memberikan efek terapi dan pemberian dosis obat diatas rentang dapat menyebabkan efek toksik (Endriastuti *et al.*, 2015).

Responden paling banyak menggunakan gentamisin dengan durasi pemberian < 7 hari (94,4%) (Tabel 1). Durasi pemberian regimen antibiotik selama rawat inap untuk pneumonia yaitu 5 - 10 hari disesuaikan dengan perbaikan klinis pasien. Pada pneumonia yang dimungkinkan akibat bakteri atipikal rekomendasi terapi antibiotik adalah 10 – 14 hari (Tambun

et al., 2019). Selain itu, menurut Rakhmadi *et al.*, (2018) lama perawatan penderita pneumonia dipengaruhi oleh derajat pneumonia, semakin tinggi derajat pneumonia maka semakin lama perawatan yang akan didapatkan oleh pasien.

3.2. Perhitungan Kadar Gentamisin secara Farmakokinetika

Perhitungan kadar gentamisin secara farmakokinetika membutuhkan data berupa dosis, interval penggunaan, BB, dan usia pasien. Informasi yang dibutuhkan pada penelitian ini adalah k (tetapan laju eliminasi) dan V_d (volume distribusi) dengan nilai berdasarkan literature. Parameter *outcome clinic* yang dapat dilihat yaitu perbaikan data subjektif (demam, sesak nafas), tanda-tanda vital (suhu, nadi, dan *respiration rate*), dan data laboratorium (leukosit, eosinofil dan basofil). Perhitungan kadar gentamisin responden penelitian ini dapat dilihat pada Tabel 2.

Jumlah responden yang memiliki perkiraan kadar C_{ss}^{ave} sesuai dengan rentang terapi (0,5 - 10 mg/L) lebih banyak dibandingkan jumlah responden yang memiliki perkiraan kadar C_{ss}^{ave} tidak sesuai dengan rentang terapi yaitu 52 responden (96,3%) dan 2 responden (3,7%) (Tabel 2). Hasil penelitian ini sesuai dengan penelitian Endriastuti *et al.*, (2015) bahwa jumlah pasien yang memiliki kadar estimasi C_{ss}^{ave} gentamisin dalam darah sesuai kisaran terapi (0,5-10 mg/L) lebih banyak dibandingkan jumlah pasien yang memiliki kadar estimasi C_{ss}^{ave} gentamisin dalam darah tidak sesuai kisaran terapi (0,5-10 mg/L) yaitu 31 pasien (100%) dan 0 pasien (0%). Pada penelitian ini, jika dilihat kadar maksimum pada keadaan tunak (C_{ss}^{max}) terdapat 3 responden (5,55%) yang memiliki kadar lebih dari 10 mg/L dan semua responden memiliki kadar minimum pada keadaan tunak (C_{ss}^{min}) kurang dari 0,5 mg/L. Apabila perkiraan kadar C_{ss}^{max} gentamisin diatas nilai MTC (*Minimun Toxixity Concentration*) maka gentamisin dapat menimbulkan bahaya toksisitas, dan apabila kadar C_{ss}^{min} gentamisin didalam darah dibawah nilai MEC (*Minimum Effectivity Concentration*) maka gentamisin tidak menimbulkan efek terapi (Hakim, 2016). Hasil penelitian ini berbeda dengan penelitian Endriastuti *et al.*, (2015) menyatakan bahwa jumlah pasien anak yang memiliki nilai estimasi C_{ss}^{min} gentamisin < 0,5 mg/L lebih sedikit dibandingkan jumlah pasien anak yang memiliki nilai estimasi C_{ss}^{max} gentamisin > 10 mg/L yaitu 10 pasien (32,35%) dan 20 pasien anak (64,52%). Rentang terapeutik suatu obat yaitu kisaran konsentrasi obat dalam plasma atau darah untuk memberikan efektivitas maksimal dan efek toksik minimal (Winter, 2013). Faktor yang mempengaruhi perbedaan kadar obat yaitu adanya perbedaan dosis yang diberikan, kombinasi obat, variabilitas antar individu, parameter farmakokinetika seperti : volume distribusi, serum kreatinin, klirens, dan tetapan laju eliminasi obat yang mengacu pada pustaka (Hakim, 2016). Pemberian dosis gentamisin yang kurang efektif dapat mencapai nilai $C_{ss}^{min} < 0,5$ mg/L dan $C_{ss}^{max} > 10$ mg/L

Tabel 2. Perkiraan kadar C_{ss}^{min} C_{ss}^{ave} C_{ss}^{max} gentamisin secara farmakokinetika. Keterangan: k: kecepatan laju eliminasi obat, Vd: Volume Distribusi, C_{ss}^{min} : Concentration Steady State Minimum, C_{ss}^{max} : Concentration Steady State Maximum, C_{ss}^{ave} : Concentration Steady State Average, * = kadar C_{ss}^{ave} gentamisin tidak sesuai kisaran terapi, ** = kadar C_{ss}^{max} gentamisin > 10 mg/L.

No	Nama inisial pasien	Usia	Dosis (mg)	Interval (jam)	BB	Vd (L)	K (/jam)	Perkiraan Kadar Gentamisin (mg/L)		
								C_{ss}^{max}	C_{ss}^{ave}	C_{ss}^{min}
1	AFA1	7 bulan	40	24	8	7,2	0,45	16,667**	1,543	$3,398 \times 10^{-4}$
2	HQA2	1 tahun	50	24	15,8	7,2	0,45	10,548**	0,976	$2,15 \times 10^{-4}$
3	NLSA3	1 tahun 4 bulan	40	24	6,6	7,2	0,55	20,202**	1,530	$3,737 \times 10^{-5}$
4	HNA4	1 tahun 9 bulan	60	24	7,8	7,2	0,55	25,641**	1,942	$4,743 \times 10^{-5}$
5	AYN5	2 tahun 3 bulan	50	24	9,6	7,2	0,55	17,361**	1,315	$3,211 \times 10^{-5}$
6	AMA6	2 tahun	80	24	12	7,2	0,55	22,222**	1,683	$4,111 \times 10^{-5}$
7	AQP7	1 tahun	70	24	9,6	7,2	0,45	24,306**	2,250	$4,955 \times 10^{-4}$
8	ADP8	5	70	24	14	7,2	0,55	16,667**	1,262	$3,083 \times 10^{-5}$
9	FK9	3 bulan	40	24	8	7,2	0,45	16,667**	1,543	$3,398 \times 10^{-4}$
10	FR10	8 bulan	6	24	8,3	7,2	0,45	2,409**	0,223*	$4,913 \times 10^{-5}$
11	FA11	4 tahun 8 bulan	80	24	15	7,2	0,45	17,778**	1,646	$3,624 \times 10^{-4}$
12	AF12	1 tahun 7 bulan	50	24	9,3	7,2	0,55	17,921**	1,357	$3,315 \times 10^{-5}$
13	AYA13	29 hari	20	24	4,6	7,2	0,45	14,492**	1,341	$2,955 \times 10^{-4}$
14	ASR14	1 tahun 7 bulan	40	24	8,5	7,2	0,55	15,686**	1,188	$2,901 \times 10^{-5}$
15	MKN15	4 tahun 11 bulan	80	24	16	7,2	0,55	16,667**	1,262	$3,083 \times 10^{-5}$
16	MA16	1 tahun 6 bulan	20	24	8,2	7,2	0,55	8,130	0,615	$1,504 \times 10^{-5}$
17	MVO17	3 bulan	50	24	7,2	7,2	0,45	23,148**	2,143	$4,719 \times 10^{-4}$
18	AKS18	2 tahun 1 bulan	45	24	9,2	7,2	0,55	16,304**	1,235	$3,0163 \times 10^{-5}$

Tabel 2. Perkiraan kadar C_{ss}^{min} C_{ss}^{ave} C_{ss}^{max} gentamisin secara farmakokinetika. Keterangan: k: kecepatan laju eliminasi obat, Vd: Volume Distribusi, C_{ss}^{min} : Concentration Steady State Minimum, C_{ss}^{max} : Concentration Steady State Maximum, C_{ss}^{ave} : Concentration Steady State Average, * = kadar C_{ss}^{ave} gentamisin tidak sesuai kisaran terapi, ** = kadar C_{ss}^{max} gentamisin > 10 mg/L (Lanjutan).

No	Nama inisial pasien	Usia	Dosis (mg)	Interval (jam)	BB	Vd (L)	K (/jam)	Perkiraan Kadar Gentamisin (mg/L)		
								C_{ss}^{max}	C_{ss}^{ave}	C_{ss}^{min}
19	NEES19	2 tahun 2 bulan	55	24	10,5	7,2	0,55	17,460**	1,322	$3,230 \times 10^{-5}$
20	MZA20	2	84	24	12	7,2	0,55	23,333**	1,767	$4,316 \times 10^{-5}$
21	HMA22	1 bulan	11.5	24	2,3	7,2	0,45	16,667**	1,543	$3,398 \times 10^{-4}$
22	AKM23	11 bulan	45	24	9	7,2	0,45	16,667**	1,543	$3,398 \times 10^{-4}$
23	GA24	2	60	24	11,9	7,2	0,55	16,806**	1,273	$3,109 \times 10^{-5}$
24	MAA26	1	40	24	7,8	7,2	0,45	17,094**	1,582	$3,485 \times 10^{-4}$
25	RA27	5 bulan	25	24	5,1	6	0,45	19,607**	1,815	$3,998 \times 10^{-4}$
26	AA28	1 tahun 2 bulan	65	24	9	7,2	0,55	24,074**	1,823	$4,453 \times 10^{-5}$
27	AA29	8 bulan	50	24	9,8	7,2	0,45	17,006**	1,574	$3,467 \times 10^{-4}$
28	ANA30	5 bulan	26.5	24	5,3	7,2	0,45	16,667**	1,543	$3,398 \times 10^{-4}$
29	ZM31	6 tahun 10 bulan	80	24	15	6	0,55	21,333**	1,616	$3,946 \times 10^{-5}$
30	ARM33	1 tahun	50	24	9,4	7,2	0,45	17,730**	1,641	$3,615 \times 10^{-4}$
31	AS36	3 tahun 5 bulan	80	24	11,2	7,2	0,55	23,809**	1,803	$4,404 \times 10^{-5}$
32	AHN37	2 bulan	40	24	5,1	7,2	0,45	26,143**	2,420	$5,330 \times 10^{-4}$
33	AA38	10 bulan	50	24	8	7,2	0,45	20,833**	1,929	$4,247 \times 10^{-4}$
34	AC39	1 tahun 7 bulan	60	24	8,9	7,2	0,55	22,471**	1,702	$4,157 \times 10^{-5}$
35	AS40	1 bulan	30	24	4,4	7,2	0,45	22,727**	2,104	$4,634 \times 10^{-4}$
36	AAR42	2	70	24	10	7,2	0,55	23,333**	1,767	$4,316 \times 10^{-5}$
37	ANA43	6 bulan	30	24	6,3	7,2	0,45	15,873**	1,469	$3,236 \times 10^{-4}$
38	IFR44	7 Bulan	60	24	10,5	7,2	0,45	19,047**	1,763	0,000388381
39	WNG45	2 tahun 5 bulan	70	24	14	7,2	0,55	16,667**	1,262	$3,083 \times 10^{-5}$

Tabel 2. Perkiraan kadar C_{ss}^{min} C_{ss}^{ave} C_{ss}^{max} gentamisin secara farmakokinetika. Keterangan: k: kecepatan laju eliminasi obat, Vd: Volume Distribusi, C_{ss}^{min} : Concentration Steady State Minimum, C_{ss}^{max} : Concentration Steady State Maximum, C_{ss}^{ave} : Concentration Steady State Average, * = kadar C_{ss}^{ave} gentamisin tidak sesuai kisaran terapi, ** = kadar C_{ss}^{max} gentamisin > 10 mg/L (Lanjutan).

No	Nama inisial pasien	Usia	Dosis (mg)	Interval (jam)	BB	Vd (L)	K (/jam)	Perkiraan Kadar Gentamisin (mg/L)		
								C_{ss}^{max}	C_{ss}^{ave}	C_{ss}^{min}
40	AEH46	2 tahun 3 bulan	50	24	10	7,2	0,55	16,667**	1,262	$3,083 \times 10^{-5}$
41	BNW47	1 hari	12.5	24	2,5	7,2	0,45	16,667**	1,543	$3,398 \times 10^{-4}$
42	FRN48	8 bulan	6	24	8,3	7,2	0,45	2,409	0,223*	$4,913 \times 10^{-5}$
43	SAN49	1 tahun 11 bulan	50	24	10,2	7,2	0,55	16,339**	1,237	$3,022 \times 10^{-5}$
44	NZA50	1 bulan	17	24	5,3	7,2	0,45	10,691**	0,989	$2,18 \times 10^{-4}$
45	HNI52	1 tahun 1 bulan	50	24	9,8	7,2	0,45	17,006**	1,574	$3,467 \times 10^{-4}$
46	SUR53	1 bulan	18	24	3,6	7,2	0,55	16,667**	1,262	$3,083 \times 10^{-5}$
47	QMM54	27 hari	15	25	3,6	7,5	0,45	13,889**	1,234	$2,831 \times 10^{-4}$
48	AAS55	6 bulan	18	24	8,1	7,2	0,45	7,407	0,685	$1,51 \times 10^{-4}$
49	GNP57	1 tahun	60	24	8,7	7,2	0,45	22,985**	2,128	$4,687 \times 10^{-4}$
50	ARAR58	6 bulan	40	24	7	7,2	0,45	19,045**	1,763	$3,883 \times 10^{-4}$
51	RSSF59	4 bulan	40	24	5,4	7,2	0,45	24,692**	2,286	$5,034 \times 10^{-4}$
52	NN60	1 Tahun 4 bulan	50	24	9,1	7,2	0,55	18,312**	1,387	$3,388 \times 10^{-5}$
53	AR61	7 bulan	50	24	7	7,2	0,45	23,809**	2,205	$4,854 \times 10^{-4}$
54	BNUL62	10 bulan	40	24	7,3	7,2	0,45	18,264**	1,691	$3,724 \times 10^{-4}$

dapat beresiko toksik sehingga menimbulkan efek samping obat berupa nefrotoksisitas (Bradley *et al.*, 2011). Menurut Pagana *et al.*, (2015) nilai k dan serum kreatinin pasien anak penderita pneumonia dengan fungsi ginjal normal, ditentukan berdasarkan usia. Nilai k pada bayi premature hingga 1 tahun (0.33), bayi cukup bulan hingga 1 tahun (0.45), bayi usia 1 -12 tahun (0.55), anak perempuan usia 13 – 21 tahun (0.55), anak laki-laki usia 13 – 21 tahun (0.70). Nilai serum kreatinin pada anak usia 12 – 18 tahun (0.5-1.0 mg/dL), anak usia 2-11 tahun (0.3-0.7 mg/dL), bayi usia 28 hari – 23 bulan (0.2 – 0.4 mg/dL) dan bayi berusia 0-27 hari (0.3-1.2 mg/dL). Menurut Bauer (2008) nilai volume distribusi disesuaikan dengan usia anak, yaitu anak berusia < 5 tahun (0.3 – 0.4 L/kgBB) dan anak berusia > 5 tahun (0.25 L/kgBB).

Selain itu, faktor lain yang menyebabkan kurang berhasilnya terapi pneumonia pada anak dengan menggunakan gentamisin meliputi malnutrisi, terjadinya komplikasi atau diagnosis lain yang memperburuk kondisi pasien seperti : sepsis (Bradley *et al.*, 2011). Pneumonia dapat disebabkan oleh bakteri, virus, dan jamur. Sebagian besar disebabkan oleh bakteri. Pneumonia yang disebabkan oleh jamur jarang terjadi, tetapi hal ini mungkin terjadi pada individu dengan masalah sistem imun yang disebabkan AIDS, obat – obatan immunosupresif atau masalah kesehatan lain. Patofisiologi dari pneumonia oleh jamur mirip dengan pneumonia yang disebabkan oleh bakteri. Virus yang tersering menyebabkan pneumonia adalah *Respiratory Syncial Virus* (RSV). Meskipun virus-virus ini kebanyakan menyerang saluran pernapasan bagian atas, pada balita gangguan ini bisa memicu pneumonia (Misnadiarly, 2008). Salah satu golongan antibiotik yang dapat digunakan untuk mengobati pneumonia pada anak adalah antibiotik golongan aminoglikosida seperti gentamisin. Pemberian gentamisin pada terapi pneumonia anak diberikan secara intravena bolus dengan dosis 3-7 mg/kg/24 jam (*one daily dose*) atau dosis 3-5 mg/kg 2-3 kali sehari (Winter, 2013). Gentamisin merupakan salah satu golongan aminoglikosida dengan indeks terapi sempit sehingga membutuhkan pemantauan kadar obat dalam darah dan memiliki aktivitas yang baik dalam melawan infeksi gram negatif (Diasinos *et al.*, 2015).

Penggunaan gentamisin memerlukan TDM (*Therapeutics Drug Monitoring*) untuk memantau kadar terapi agar tetap berada di dalam rentang terapi. Pelaksanaan TDM memerlukan biaya yang relatif mahal sehingga dapat dilakukan dengan cara melalui pendekatan secara farmakokinetika, dengan menggunakan rumus *Consentration Steady State* (Winter, 2013). *Therapeutics Drug Monitoring* memiliki fungsi untuk mengoptimalkan terapi pada pasien melalui monitoring kadar obat didalam darah setelah pemberian dosis tertentu dengan cara menggunakan perhitungan farmakokinetika, selain itu dapat berguna untuk menilai kepatuhan, efektivitas, luaran klinis dan meminimalkan toksisitas (Junaid *et al.*, 2018).

3.3. Hubungan kadar C_{ss}^{ave} gentamisin dengan *outcome clinic*

Perhitungan kadar C_{ss}^{ave} gentamisin responden dihubungkan dengan *outcome clinic* yang dihasilkan oleh responden selama penggunaan obat. Berdasarkan Tabel 3. menunjukkan bahwa terdapat 52 responden (96,3%) yang memiliki kadar C_{ss}^{ave} sesuai dengan kisaran terapi (0,5-10 mg/L) dimana 21 responden (40,38%) mendapatkan *outcome clinic* membaik dan 31 responden (59,62%) mendapatkan *outcome clinic* belum membaik. Selain itu, Tabel 3. juga menunjukkan bahwa sebanyak 2 responden (3,7%) memiliki kadar C_{ss}^{ave} tidak sesuai dengan kisaran terapi (0,5-10 mg/L) dimana 1 responden (50%) mendapatkan *outcome clinic* membaik dan 1 responden (50%) mendapatkan *outcome clinic* belum membaik.

Tabel 3. Hubungan kadar gentamisin dengan *outcome clinic* pasien anak pneumonia di RSUD Ajibarang.

Kadar gentamisin	Outcome Clinic		Total	P value
	Membaik	Belum Membaik		
Tidak sesuai kisaran terapi ($C_{ss}^{ave} < 0,5$ dan $C_{ss}^{ave} > 10$ mg/L)	1	1	2	0.073
Sesuai kisaran terapi (C_{ss}^{ave} 0,5-10 mg/L)	21	31	52	
Total	22	32	54	

Analisis hubungan perkiraan kadar C_{ss}^{ave} gentamisin terhadap *outcome clinic* menggunakan uji statistik yaitu uji *chi-square*. Berdasarkan hasil uji *chi square* didapat $p > 0.05$ ($p = 0.073$) yang berarti bahwa ada tidak terdapat hubungan yang signifikan antara kadar C_{ss}^{ave} gentamisin dalam darah dengan *outcome clinic* pada pasien anak penderita pneumonia di RSUD Ajibarang. Hasil tersebut sesuai dengan penelitian Endriastuti *et al.*, (2015) menyatakan bahwa tidak terdapat hubungan antara estimasi kadar gentamisin dengan *clinical outcome* yang dilihat dari perbaikan parameter pada pasien anak yang menderita pneumonia berat.

Faktor yang dapat mempengaruhi besaran kadar C_{ss}^{ave} yaitu perbedaan kemampuan organ dari setiap individu untuk memetabolisme atau mengeliminasi obat, adanya variasi dalam absorpsi, adanya penyakit lain yang diderita oleh pasien serta interaksi antara obat dengan obat maupun obat dengan makanan (Wahyono, 2013). Berdasarkan hasil perhitungan kadar obat gentamisin dalam darah secara farmakokinetika, terdapat pasien yang memiliki kadar obat didalam darah berada di luar rentang terapi tetapi memiliki *outcome clinic* yang baik. Hal ini dapat disebabkan karena perbedaan tingkat keparahan penyakit dan kondisi masing-masing individu, sehingga dapat mengakibatkan adanya perbedaan *outcome clinic* yang dicapai. Selain itu beberapa faktor farmakokinetika yang dapat mempengaruhi kadar obat didalam darah juga dapat mempengaruhi *outcome clinic* setelah pemberian dosis suatu obat seperti faktor genetik yaitu perbedaan kemampuan organ dari setiap individu untuk melakukan proses absorpsi, distribusi, metabolisme dan ekskresi, adanya penyakit penyerta, dan penggunaan obat secara

politerapi yang dapat menimbulkan interaksi farmakokinetik yang berpotensi mengurangi efektivitas masing-masing obat (Hazarika *et al.*, 2015; Tan *et al.*, 2019). Selain itu menurut Pérez-Blanco *et al.*, (2021) yang menyebutkan bahwa golongan obat dengan indeks terapi sempit yang memiliki variabilitas farmakokinetika individu yang besar terkait dengan fungsi ginjal, berat badan, albumin, dan usia pasien. Sifat farmakodinamika juga dapat mempengaruhi *outcome clinic* dimana pada kadar yang sama, obat dapat memberikan efek farmakologi yang berbeda karena dipengaruhi oleh kepekaan reseptor (Mozayani *et al.*, 2015).

Penelitian ini tentunya memiliki kekurangan dan keterbatasan. Perhitungan kadar gentamisin di dalam darah pada pasien anak pneumonia hanya secara farmakokinetika, sehingga belum bisa menggambarkan seutuhnya kadar obat gentamisin di dalam darah. Variabilitas antar individu dapat mempengaruhi estimasi kadar obat gentamisin dalam darah menyebabkan rentang terapi tidak tercapai dan dapat mempengaruhi respon terapi pada pasien. Faktor penggunaan obat secara politerapi juga menjadi salah satu keterbatasan dalam penelitian ini, karena perhitungan kadar obat hanya dilakukan pada obat gentamisin saja sedangkan terdapat pasien yang menggunakan obat secara politerapi atau kombinasi obat, sehingga *outcome clinic* yang dicapai belum tentu seutuhnya terjadi karena efek dari obat gentamisin. Selain itu, pada responden penelitian ini tidak dilakukan uji kultur bakteri untuk mengetahui bakteri penyebab pneumonia.

4. Kesimpulan

Berdasarkan hasil penelitian ini dapat disimpulkan bahwa tidak terdapat hubungan yang signifikan ($p > 0,05$) antara kadar C_{ss}^{ave} gentamisin dalam darah terhadap *outcome clinic* pada pasien anak yang menderita pneumonia di RSUD Ajibarang. Hasil analisis pada penelitian ini hanyalah perhitungan kadar gentamisin secara farmakokinetika, karena banyak faktor yang mempengaruhi *outcome clinic* pasien yang bersifat individu seperti adanya perbedaan kemampuan organ dari setiap individu dalam memetabolisme dan mengeliminasi obat, sehingga dapat dipertimbangkan sebagai variabel penelitian untuk diuji lebih lanjut.

Ucapan Terimakasih

Terimakasih kepada Lembaga Penelitian dan Pengabdian pada Masyarakat Universitas Jenderal Soedirman Purwokerto (LPPM UNSOED) yang telah mendanai penelitian ini melalui Hibah Penelitian Skim Peningkatan Kompetensi Tahun 2021 dengan nomor kontrak T/876/UN23.18/PT.01.03/2021. Terima kasih kepada pihak RSUD Ajibarang bagian diklat dan rekam medis atas ijin penelitian yang diberikan, serta adik-adik mahasiswa (Septiana Resti, Katleya Maharani, Zacky) yang telah membantu mengumpulkan data penelitian kami.

Deklarasi Konflik Kepentingan

Semua penulis menyatakan tidak ada konflik kepentingan terhadap naskah ini.

Daftar Pustaka

- Bauer, L. (2008). *Applied Clinical Pharmacokinetics*, 2nd ed. New York: McGraw-Hill Companies.
- Bestari, M. P., dan Karuniawati, H. (2019). Evaluasi Rasionalitas dan Efektifitas Penggunaan Antibiotik pada Pasien Pneumonia Pediatrik di Instalasi Rawat Inap Rumah Sakit Pusat Jawa Tengah. *Pharmacon: Jurnal Farmasi Indonesia*, 14(2), 62–71. <https://doi.org/10.23917/pharmacon.v14i2.6524>
- Bradley, J.S., Byington, C.L., Shah, S.S., Alverson B., Carter, E.R., and H. C. (2011). The Management of Community-Acquired Pneumonia in Infants and Children Older Than 3 Months of Age: Clinical Practice Guidelines by The Pediatric Infectious Diseases Society and The Infectious Diseases Society of America. *IDSA Guidelines Clinical Infectious Diseases Advances Access*, 1–43.
- Cahyani, P., Manggau, Marianti., A, dan Kasim, H. (2019). Studi Pengaruh Dosis dan Lama Penggunaan Terapi Aminoglikosida Terhadap Fungsi Ginjal. *Majalah Farmasi Dan Farmakologi*, 22(3), 76–80. <https://doi.org/10.20956/mff.v22i3.5807>
- Diasinos, N., Baysari, M., Kumar, S., and Day, R. O. (2015). Does The Availability Of Therapeutic Drug Monitoring, Computerised Dose Recommendation And Prescribing Decision Support Services Promote Compliance With National Gentamicin Prescribing Guidelines? *Internal Medicine Journal*, 45(1), 55–62.
- Kementerian Kesehatan Republik Indonesia. (2018). Laporan Hasil Riset Kesehatan Dasar Indonesia (Riskesdas). Jakarta. Diakses tanggal 12 April 2022
- Endriastuti, N. E., Wahyono, D., dan Sukarno, R. (2015). Evaluasi Pendosisan Gentamisin Pada Pasien Anak Pneumonia Berat Evaluation of Gentamicin Doses for Treating Children With Severe Pneumonia N. *Jurnal Management dan Pelayanan Farmasi*, 5(1), 27-32. <https://doi.org/10.22146/jmpf.25>.
- Farida, Y., dan Soleqah, A.D. (2016). Identifikasi Potensi Interaksi Obat-Antibiotik Pada Peresepan Pneumonia. *Journal of Pharmaceutical Science and Clinical Research*, 1(2), 90-101. <https://dx.doi.org/10.20961/jpscr.v1i2.1940>
- Farida, Y., Trisna, A., dan Nur, D.W. (2017). Studi Penggunaan Antibiotik Pada Pasien Pneumonia di Rumah Sakit Rujukan Daerah Surakarta. *Journal of Pharmaceutical Science and Clinical Research*, 2(1) 44-52. <https://dx.doi.org/10.20961/jpscr.v2i1.5240>.
- FDA. (2014). *Pediatric Exclusive Study Age Group*. Available from: <https://www.fda.gov/drugs/data-standards-manual-monographs/pediatric-exclusivity-study-age-group>. Diakses pada tanggal 12 April 2021.
- Hakim, Lukman. (2016). *Farmakokinetika klinik*. 2nd ed. Bursa Ilmu. Yogyakarta.
- Hartati, S., Nurhaeni, N., dan Gayatri, D. (2012). Faktor Risiko Terjadinya Pneumonia pada Anak Balita. *Jurnal Keperawatan Indonesia*, 15(1): pp 13–20. <https://doi.org/10.7454/jki.v15i1.42>
- Hazarika, I. (2015). Therapeutic Drug Monitoring (TDM): An Aspect of Clinical Pharmacology and Pharmacy Practice. *Research & Reviews: A Journal of Pharmacology*, 5(3), 27–34.
- Junaid, T., Wu, X., Thanukrishnan, H., and Venkataramanan, R. (2019). Therapeutic Drug Monitoring, 425-436, in : Cooper, J.C., Li, Hong., Gharat, M., Khalifa, S., Tam, T., and Maine, L.L. (Eds.). *Clinical Pharmacy Education, Practice and Research*. Amsterdam : Elsevier Inc. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-814276-9.00030-1>.
- Kaparang, P. C., Tjitrosantoso, H., and Yamlean, P. V. Y. (2014). Evaluasi Kerasionalan Penggunaan Antibiotika Pada Pengobatan Pneumonia Anak Di Instalasi Rawat Inap

- Rsup Prof. Dr. R. D. Kandou Manado Periode Januari-Desember 2013. *Pharmacon*, 3(3), 247–254. <https://doi.org/10.35799/pha.3.2014.5391>
- Kaunang, C. T., Runtunuwu, A. L., dan Wahani, A. M. (2016). Gambaran Karakteristik Pneumonia Pada Anak Yang Dirawat Di Ruang Perawatan Intensif Anak RSUP Prof. Dr. R. D. Kandou Manado Periode 2013 – 2015. *Jurnal e-Clinic*, 4(2), 1-9. <https://doi.org/10.35790/ec1.4.2.2016.14399>
- Kovacevic, T., Avram, S., Milakovic, D., Spiric, N., and Kovacevic, P. (2016). Therapeutic Monitoring Of Amikacin And Gentamicin In Critically and Noncritically Ill Patients. *Journal of Basic and Clinical Pharmacy*, 7(3), 65-69. <http://doi.org/10.4103/0976-0105.183260>.
- Lintong, P. M., Loho, L. L. dan Anggran, H. (2013). Gambaran Histopatologik Lambung Tikus Wistar setelah diinduksi dengan Aspirin. *Jurnal Biomedik*, 5(1), 210–226. <https://doi.org/10.35790/jbm.5.1.2013.2044>
- Martha, G. Blackford., Mark, L. Glover., and Michael. D. Reed. (2017). Lower Respiratory Tract Infections, in : Dipiro, T.J., Yee, G.C., Haines, S.T., Nolin, T.D., Ellingrod, V.K., and Posey, M. (Eds.), *Pharmacotherapy: A Pathophysiologic Approach*, 6511–6513. New York: Mc Graw Hill.
- Misnadiarly. (2008). *Penyakit Infeksi Saluran Napas: Pneumonia pada Anak Balita, Orang Dewasa, Usia Lanjut*. Jakarta : Pustaka Obor Populer.
- Mozayani, A. and Branum, G. (2015). Pharmacology of Legal and Illicit Drugs Book, in: Payne, J., and Byard, J. R. W. (Eds.), *Encyclopedia of Forensic and Legal Medicine*, 123-131. Amsterdam : Elsevier
- Muenchhoff, M., and Goulder, P. J. R. (2014). Sex Differences In Pediatric Infectious Diseases. *Journal of Infectious Diseases*, 209 (3), S120-S126. <https://doi.org/10.1093/infdis/jiu232>.
- Pagana, K.D., Pagana, T.J., and Pagana, T.N. (2019). *Diagnostic and Laboratory Test Reference*. 12th ed. United State of America: Elsevier Inc.
- Pérez-Blanco, J. S., Eva, M.S.F., Maria, V.C., Jose, M.L., and Ana, M. (2021). Evaluation Of Current Amikacin Dosing Recommendations And Development Of An Interactive Nomogram: The Role Of Albumin. *Pharmaceutics*, 13(2), 1–13. doi: 10.3390/pharmaceutics13020264.
- Rakhmadi, D., Hariyanto, T., dan Sulasmini. (2018). Perbedaan Lama Hari Rawat Inap Pasien Pneumonia dengan Non Pneumonia di Ruang Perawatan Anak Rumah Sakit Umum Daerah Kotaberu. *Nursing News : Jurnal Ilmiah Keperawatan*, 3(3): 766–775. <https://doi.org/10.33366/nn.v3i3.1387>.
- Shargel, L and Yu, A. B. (2016). *Applied Biopharmaceutics and Pharmacokinetics*, 7th ed. New York: McGraw-Hill Companies.
- Suryoputri, M. W., Mustikaningtias, I., dan Maharani, L. (2020). Pemantauan Kadar Obat Indeks Terapi Sempit Melalui Estimasi Kadar Obat di Dalam Darah pada Pasien Rawat Inap di RSUD Prof. Dr. Margono Soekarjo, Purwokerto. *Indonesian Journal of Clinical Pharmacy*, 9(2), 105 - 117. <https://doi.org/10.15416/ijcp.2020.9.2.105>.
- Tambun, S. H., Puspitasari, I., dan Laksanawati, I. S. (2019). Evaluasi Luaran Klinis Terapi Antibiotik pada Pasien Community Acquired Pneumonia Anak Rawat Inap. *Jurnal Manajemen dan Pelayanan Farmasi*, 9(3), 213-224. <https://doi.org/10.22146/jmpf.47915>.
- Tan, X. (2019). Pharmacokinetics. In *Pearls Of Laboratory Medicine*.
- Torres, A., Cilloniz, C., Niederman, M.S., Menendez, R., Chalmers, J.D., Wunderink, R.G, and Van der Poll, T., (2021). Pneumonia. *Nature Reviews Disease Primers*, 7(1) 1-28. <https://doi.org/doi: 10.1038/s41572-021-00259-0>.

- UNICEF. (2018). *Pneumonia*. Available from: <https://www.unicef.org/indonesia/id/topics/pneumonia>. Diakses pada tanggal 12 April 2021.
- Wahyono, D. (2013). *Farmakokinetika Klinik : Konsep Dasar dan Terapan dalam Farmasi Klinik* (Pertama). Yogyakarta: Gadjah Mada University Press.
- Winter, Michael E. (2013). *Farmakokinetika Klinis Dasar*; alih bahasa Maria Caecilia Nanny Setiawati, Mutiarawati, Sesilia Andriani Keban; editor edisi bahasa Indonesia, July Manurung, Juli Ita Panggabean, Sintha Rachmawati. 5th ed. Jakarta: EGC.



© 2023 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/>).