

PUSKESMAS



Pemimpin Redaksi:

Atmarita, MPH, Dr.PH (Gizi, Persatuan Ahli Gizi Indonesia)

Penyunting:

Prof. Dr. M. Sudomo (Parasitologi, Medik, WHO)

Prof. Dr. Emiliana Tjitra, M.Sc, Ph.D (Biomedik, KE Balitbangkes)

Prof. Dr. Julianty Pradono (Epidemiologi, Badan Litbang Kesehatan)

Prof. Dr. Abdul Rohman, M.Si., Apt. (Kimia, UGM)

Prof. Dr. Rusmin Tumanggor, MA (Antropologi Kesehatan UIN)

Fithriyah, Ph.D, M.Biomed, S.Si (Mikrobiologi dan Molekuler UI)

Ferry Effendi, S.Kep., Ns., M.Sc., Ph.D (Keperawatan Komunitas, SDM Kesehatan, Kebijakan Kesehatan, Fakultas Keperawatan UNAIR)

Dr. Agung Dwi Laksono, SKM., M.Kes (Kebijakan Kesehatan, Badan Litbangkes)

Dr. Vivi Setiawaty, M.Biomed (Virologi Molekuler, Badan Litbangkes)

Dr. Dian Ayubi, SKM, M.QIH (Kesehatan Masyarakat, FKM UI)

Nurfi Afriansyah, M.Sc.PH (Gizi, Badan Litbangkes)

Dra. Athena Anwar, M.Si (Kesehatan Lingkungan, Badan Litbangkes)

Drs. Ondri Dwi Sampurno, M.Si., Apt (Farmasi, Badan Litbangkes)

Redaksi Pelaksana :

Cahaya Indriaty, SKM, M.Kes

Leny Wulandari, SKM, MKM

Susi Annisa Uswatun Hasanah, S.Sos, M.Hum

Sri Lestari, S.Pd., M.Hum

Dini Novian, S.S

Sekretariat :

Febri Aryanto, S.Kom, MTL

Rini Sekarsih

Ni Kadek Ayu Krisma Agneswari, A.Md.

Terbit 4 kali setahun (Maret, Juni, September, dan Desember)

Terakreditasi SK No. 200/M/KPT/2020

Alamat Redaksi:

KS Jejaring, Informasi, dan Dokumentasi

Jl. Percetakan Negara No. 29 Jakarta Pusat 10560

Tlp. (021) 4261088

Website : <https://ejournal2.litbang.kemkes.go.id/index.php/MPK>

Email : media@litbang.kemkes.go.id

medialitbangkes@gmail.com

Gambar Sampul: Keluarga Sehat

Pengantar Redaksi

Salam hangat,

Berjumpa kembali dengan Media Penelitian dan Pengembangan Kesehatan yang hadir dengan delapan artikel untuk Volume 31 No.3 September 2021.

Artikel pertama oleh Nova Sri Hartati dkk. yang berjudul "Pelaksanaan Program Indonesia Sehat dengan Pendekatan Keluarga (PIS-PK) di Puskesmas" menjadi pembuka edisi kali ini. Berdasarkan hasil FGD dengan petugas dan wawancara mendalam kepala puskesmas diketahui bahwa seluruh puskesmas lokus telah melaksanakan persiapan pelaksanaan kunjungan rumah meliputi persiapan SDM, melaksanakan *on the job training* (OJT), mempersiapkan logistik, melakukan sosialisasi eksternal sebelum melakukan kunjungan rumah. Kunjungan rumah yang dilakukan baru bersifat pendataan, belum mengintegrasikan program yang ada di puskesmas

Artikel kedua yang berjudul "Kebahagiaan dan Hubungannya dengan Hipertensi di Indonesia : Analisis Data Indonesian *Family Life Survey* (IFLS5) Tahun 2014" ditulis oleh Olwin Nainggolan, dkk. Kebahagiaan pada beberapa penelitian disebutkan memiliki korelasi dengan beberapa penyakit seperti hipertensi, penyakit kardiovaskular, dan kegemukan. Hasil analisis multivariat artikel ini memperlihatkan kebahagiaan tidak memiliki hubungan yang cukup kuat terhadap kejadian hipertensi (*p value* = 0,62). Variabel umur merupakan faktor yang paling kuat pengaruhnya terhadap kejadian hipertensi dengan OR 5,63 (95%CI 5,02-6,32).

Artikel selanjutnya berjudul "*Gambir (Uncaria gambir Roxb.) as a Potential Alternative Treatment for Hyperlipidemia*" yang dibawakan oleh Nanang Yunarto dkk. Kandungan flavonoid katekin yang tinggi dalam gambir memiliki efek farmakologi dalam pengobatan hiperlipidemia yang berpotensi untuk dikembangkan menjadi obat tradisional. Kajian literatur ini bertujuan untuk mengkaji potensi farmakologi gambir sebagai terapi pengobatan hiperlipidemia berdasarkan hasil studi *in silico*, *in vitro*, *in vivo*, efek farmakologi dan keamanannya, sehingga memberikan bukti informasi ilmiah kepada masyarakat.

Artikel keempat ditulis oleh Dadik Subiyanto dkk. yang berjudul "Subtipe Molekuler Kanker Payudara di RSUD Madiun dan Hubungannya dengan *Grading* Histopatologi". Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui distribusi berbagai subtipe molekuler kanker payudara di RSUD Madiun dan juga hubungan antar subtipe molekuler dengan *grading* histopatologi. Artikel ini menyimpulkan terdapat hubungan gambaran imunohistokimia baik ER, PR, HER2, dan Ki67 dengan *grading* histopatologi. ER dan PR positif lebih banyak mengalami diferensiasi baik namun HER2 positif dan Ki67 positif lebih banyak mengalami diferensiasi buruk.

Hasil penelitian di artikel kelima menunjukkan bahwa tidak terdapat hubungan penundaan apendektomi selama kurang dari 48 jam sejak pasien masuk rumah sakit hingga proses pembedahan berlangsung tetapi penundaan apendektomi lebih dari 48 jam menunjukkan adanya hubungan signifikan terhadap kejadian *Surgical Site Infection* (SSI). Artikel dengan judul "*The Relationship of Delayed Appendectomy to the Incidence of Surgical Site Infection (SSI) in Acute Appendicitis Patients: a Narrative Review*", ditulis oleh Wahyuning Ati Ashari dkk.

Artikel yang keenam berjudul "Studi *In Silico* Senyawa Fenolik Madu sebagai Kandidat Inhibitor Mpro SARS-CoV-2" ditulis oleh Pamungkas Rizki Ferdian dkk. Penelitian ini bertujuan untuk menemukan kandidat inhibitor Mpro SARS-CoV-2 dari senyawa fenolik madu menggunakan simulasi penambatan molekuler secara terarah. Hasil penelitian menunjukkan kandidat inhibitor Mpro SARS-CoV-2 terbaik dari senyawa fenolik madu adalah genistein karena memenuhi semua aturan Lipinski, tidak toksik, bukan karsinogen, memiliki energi afinitas -7,6 kKal/mol, kemiripan 80% dengan ligan acuan N3, dan menempati 63,64% area cakupan penambatan.

Artikel ketujuh yang ditulis oleh Maria Lidwina Soetanto dkk berjudul "Faktor-faktor yang Mempengaruhi Praktik Vaksinasi Rabies pada Anjing di Kecamatan Cililin Kabupaten Bandung Barat dengan Pendekatan *Health Belief Model*". Pada penelitian ini, diketahui bahwa praktik vaksinasi rabies oleh pemilik memiliki hubungan yang sangat signifikan dengan pengetahuan terkait rabies sebagai penyakit berbahaya dan keyakinan individu yang ditinjau melalui konsep HBM. Faktor keyakinan individu yang memiliki hubungan signifikan adalah variabel *severity* dan *self efficacy*.

Artikel terakhir berjudul "Pengetahuan, Sikap, dan Praktik Pemilik Kucing yang Berkunjung ke Puskesmas Kota Cimahi Terhadap Kejadian Dermatofitosis pada Kucing Peliharaannya". Hasil penelitian menunjukkan bahwa praktik pemilik kucing mengenai pelepasliaran kucing, praktik membersihkan tempat makan dan minum kucing, dan praktik mencuci tangan sebelum berkontak dengan kucing memiliki hubungan terhadap kejadian dermatofitosis pada kucing peliharaannya, sedangkan variabel lainnya tidak berhubungan. Artikel yang dibawakan oleh Dahlia Yulianti dkk menjadi artikel penutup untuk edisi kali ini.

Akhir kata, Redaksi Media Penelitian dan Pengembangan Kesehatan mengucapkan selamat menikmati sajian kali ini.

Salam Sehat,
Redaksi

MEDIA PENELITIAN DAN PENGEMBANGAN KESEHATAN

DAFTAR ISI

ARTIKEL

1. Pelaksanaan Program Indonesia Sehat dengan Pendekatan Keluarga (PIS-PK) di Puskesmas
(Nova Sri Hartati, Eva Sulistiowati, dan Made Dewi Susilawati) 161 – 170
2. Kebahagiaan dan Hubungannya dengan Hipertensi di Indonesia : Analisis Data *Indonesian Family Life Survey* (IFLS5) Tahun 2014
(Olwin Nainggolan, Effendy Nainggolan, dan Urbanus Sihotang) 171 – 182
3. Gambir (*Uncaria gambir* Roxb.) sebagai Alternatif Pengobatan yang Potensial pada Hiperlipidemia
(Nanang Yunarto, Novi Sulistyaningrum, Arifayu Addiena Kurniatri, dan Berna Elya) 183 - 192
4. Subtipe Molekuler Kanker Payudara di RSUD Madiun dan Hubungannya dengan *Grading* Histopatologi
(DadikSubiyanto, ThreeyanaAriyatiKadi, Ismaiyah, NaufalAbdurrahman, Yudha Prasetyo Utomo, Arif Reynaldi Alifiansyah, dan Ika Fidiansih) 193 - 202
5. Hubungan Penundaan Apendektomi dengan Kejadian *Surgical Site Infection* (SSI) pada Pasien Apendisitis Akut: Tinjauan Naratif
(Wahyuning Ati Ashari, Enny Suswati, dan Erfan Efendi) 203 – 212
6. Studi *In Silico* Senyawa Fenolik Madu sebagai Kandidat Inhibitor Mpro SARS-CoV-2
(Pamungkas Rizki Ferdian, Rizki Rabeca Elfirta, Azra Zahrah Nadhirah Ikhwani, Kasirah, Haerul, Dodi Sutardi, dan Gunawan Ruhiat) 213 – 232
7. Faktor-faktor yang Memengaruhi Praktik Vaksinasi Rabies pada Anjing di Kecamatan Cililin Kabupaten Bandung Barat dengan Pendekatan *Health Belief Model*
(Maria Lidwina Soetanto, Okta Wismandanu, dan Irvan Afriandi) 233 – 244
8. Pengetahuan, Sikap, dan Praktik Pemilik Kucing yang Berkunjung ke Puskesmas Kota Cimahi terhadap Kejadian Dermatofitosis pada Kucing Peliharaannya
(Dahlia Yulianti, Okta Wismandanu, dan Irvan Afriandi) 245 – 256

Media Penelitian dan Pengembangan Kesehatan

Volume. 31 No. 3, September 2021

ISSN 0853-9987

Lembar Abstrak

Lembar abstrak ini boleh digandakan/dicopi tanpa izin dan biaya

<p>WA 308</p> <p>Nova Sri Hartati,*Eva Sulistiowati, dan Made Dewi Susilawati Pusat Penelitian dan Pengembangan Kesehatan Sumber Daya dan Pelayanan Kesehatan, Badan Penelitian dan Pengembangan Kesehatan, Kementerian Kesehatan RI, Jl. Percetakan Negara No. 29 Jakarta Pusat, Indonesia *Korespondensi Penulis: nova.srihartati@gmail.com</p> <p>Pelaksanaan Program Indonesia Sehat dengan Pendekatan Keluarga (PIS-PK) di Puskesmas</p> <p>Media Penelitian dan Pengembangan Kesehatan, Vol. 31 No. 3, September 2021, 161 – 170</p> <p>Program Indonesia Sehat merupakan salah satu program dari agenda nawacita, dalam rangka meningkatkan derajat kesehatan dan status gizi masyarakat melalui upaya kesehatan dan pemberdayaan masyarakat. Program ini menjadikan puskesmas sebagai pelopor pelaksanaan dengan mengedepankan pendekatan keluarga. Dengan cara ini diharapkan dapat meningkatkan jangkauan, sasaran, dan meningkatkan akses pelayanan kesehatan di wilayah kerjanya. Program Indonesia Sehat dengan Pendekatan Keluarga (PIS-PK) juga menekankan esensi fungsi puskesmas pusat kesehatan masyarakat (puskesmas) dalam upaya promotif dan preventif. Tujuan dari penulisan ini adalah untuk mengetahui proses pelaksanaan PIS-PK pada delapan puskesmas di lima provinsi, yaitu Puskesmas Wayurang, Puskesmas Karanganyar, Puskesmas Tanjung Sari, dan Puskesmas Tanjung Bintang (Kabupaten Lampung Selatan, Lampung), Puskesmas Banjarnegara 1 (Kabupaten Banjarnegara, Jawa Tengah), Puskesmas Lahihuruk (Kabupaten Waikabubak, Nusa Tenggara Timur), Puskesmas Giri Mulya (Kabupaten Tanahbumbu, Kalimantan Selatan), dan Puskesmas Tawaeli (Kota Palu, Sulawesi Tengah) yang dilakukan selama tahun 2018. Analisis ini merupakan bagian dari riset implementasi PIS-PK yang dilaksanakan dengan pendekatan <i>Participatory Action Research</i> (PAR), melalui metode kualitatif; wawancara mendalam, <i>Focus Group Discussion</i> (FGD), dan melihat hasil <i>updating</i> data yang dilakukan petugas. Berdasarkan hasil FGD dengan petugas dan wawancara mendalam kepala puskesmas diketahui bahwa seluruh puskesmas lokus telah melaksanakan persiapan pelaksanaan kunjungan rumah meliputi persiapan SDM, melaksanakan <i>on the job training</i> (OJT), mempersiapkan logistik, melakukan sosialisasi eksternal sebelum melakukan kunjungan rumah. Kunjungan rumah yang dilakukan baru bersifat pendataan, belum mengintegrasikan program yang</p>	<p>ada di puskesmas.</p> <p>Kata kunci: PIS-PK; puskesmas; kunjungan rumah; derajat kesehatan</p> <p>-----</p> <p>WG 340</p> <p>Olwin Nainggolan,¹ *Effendy Nainggolan,² dan Urbanus Sihotang² ¹Badan Penelitian dan Pengembangan Kesehatan, Kementerian Kesehatan RI, Jln. Percetakan Negara No. 29 Jakarta Pusat, Indonesia ²Politeknik Kesehatan Kementerian Kesehatan Medan, Jln. Negara Simpang Tanjung Garbus Lubuk Pakam Kabupaten Deli Serdang, Sumatera Utara, Indonesia *Korespondensi Penulis: olwin.n@gmail.com</p> <p>Kebahagiaan dan Hubungannya dengan Hipertensi di Indonesia : Analisis Data <i>Indonesian Family Life Survey</i> (IFLS5) Tahun 2014</p> <p>Media Penelitian dan Pengembangan Kesehatan, Vol. 31 No. 3, September 2021, 171 – 182</p> <p>Kebahagiaan pada beberapa penelitian disebutkan memiliki korelasi dengan beberapa penyakit seperti hipertensi, penyakit kardiovaskular dan kegemukan. Orang yang merasa bahagia cenderung memiliki umur yang lebih panjang dan memiliki hidup yang lebih sehat. Tujuan dari analisis adalah melihat hubungan dan besaran risiko kebahagiaan terhadap kejadian hipertensi di Indonesia. Penelitian ini menggunakan data sekunder Indonesian Family Life Survey tahun 2014 (IFLS5) dengan responden berumur ≥ 19 tahun yang memiliki berat badan normal (IMT 18,5-24,9). Kerangka konsep yang dipergunakan adalah dengan pendekatan model faktor risiko. Untuk melihat hubungan kebahagiaan dengan hipertensi digunakan analisis regresi logistik berganda dengan kemaknaan p value $< 0,05$. Prevalensi hipertensi umur ≥ 19 tahun di Indonesia berdasarkan data IFLS5 adalah sebesar 23,1%. Proporsi responden yang merasa sangat bahagia 11,6% dan merasa bahagia sebesar 78,0%. Hasil analisis multivariat memperlihatkan kebahagiaan tidak memiliki hubungan yang cukup kuat terhadap kejadian hipertensi (p value = 0,62). Variabel umur merupakan faktor yang paling kuat pengaruhnya terhadap kejadian hipertensi dengan OR 5,63 (95%CI 5,02-6,32).</p> <p>Kata Kunci: kebahagiaan; hipertensi; IFLS5</p> <p>-----</p>
--	--

QV 766.5.R8

Nanang Yunarto,^{1,2} Novi Sulistyningrum,¹ Arifayu Addiena Kurniatri,¹ dan Berna Elya²

¹Pusat Penelitian dan Pengembangan Biomedis dan Teknologi Dasar Kesehatan, Badan Penelitian dan Pengembangan Kesehatan, Kementerian Kesehatan, Jln. Percetakan Negara 23, Jakarta Pusat, DKI Jakarta, 10560, Indonesia

² Program Doktor, Fakultas Farmasi Universitas Indonesia, Depok, Jawa Barat, 16424, Indonesia

*Korespondensi Penulis: nayunandesba@yahoo.com

Gambir (*Uncaria gambir* Roxb.) sebagai Alternatif Pengobatan yang Potensial pada Hiperlipidemia

Media Penelitian dan Pengembangan Kesehatan, Vol. 31 No. 3, September 2021, 183 - 192

Gambir (*Uncaria gambir* Roxb) adalah tumbuhan perdu dari suku Rubiaceae. Di Asia termasuk Indonesia, secara empiris ekstrak gambir digunakan sehari-hari untuk menyirih. Kandungan flavonoid katekin yang tinggi dalam gambir memiliki efek farmakologi dalam pengobatan hiperlipidemia yang berpotensi untuk dikembangkan menjadi obat tradisional. Kajian literatur ini bertujuan untuk mengkaji potensi farmakologi gambir sebagai terapi pengobatan hiperlipidemia berdasarkan hasil studi efek farmakologi *in silico*, *in vitro*, *in vivo* efek farmakologi dan keamanannya, sehingga memberikan bukti informasi ilmiah kepada masyarakat. Literatur yang digunakan dalam proses *review* meliputi literatur dengan berbasis bukti baik farmakologi maupun keamanan yang tersedia di Pubmed dan Google Scholar. Hasil kajian menunjukkan potensi yang sangat kuat dari tanaman gambir dalam pengobatan hiperlipidemia dengan katekin sebagai senyawa bioaktif utama. *Studi in silico* menunjukkan mekanisme aksi katekin sebagai antihiperlipidemia menggunakan dua jalur yaitu penghambatan enzim HMG-CoA reduktase dan peningkatan reseptor LDL. Studi *in vitro* katekin mampu menghambat penyerapan lipid di usus melalui penghambatan aktivitas lipase pankreas, hidrolisis lipid dan emulsifikasi, serta pengendapan kolesterol misel. *Studi in vivo* menunjukkan fraksi etil asetat daun gambir mampu menurunkan kadar kolesterol total, trigliserida, LDL dan meningkatkan HDL plasma darah. Penggunaan daun gambir dalam jangka panjang terbukti aman, tidak mutagen, tidak ditemukan kelainan hematologi, biokimia klinis dan tidak menyebabkan kelainan organ vital hewan uji.

Kata kunci: *Uncaria gambir* Roxb.; pengobatan; hiperlipidemia

WP 870

Dadik Subiyanto,^{1,2} Threeyana Ariyati Kadi,³ Ismayah,³ Naufal Abdurrahman,⁴ Yudha Prasetyo Utomo,⁴ Arif Reynaldi Alifiansyah,⁴ dan Ika Fidianingsih^{5*}

¹Departemen Bedah RSUD Madiun, Jln. Dr. Soetomo No. 59, Kecamatan Kartoharjo, Madiun, Jawa Timur, Indonesia

²Dosen Pembimbing Klinik Fakultas Kedokteran

Universitas Islam Indonesia, Jln. Kaliurang KM 14,5 Sleman, D.I.Yogyakarta, Indonesia

³Bagian Patologi Anatomi RSUD Madiun, Jln. Dr. Soetomo No. 59, Kecamatan Kartoharjo, Madiun, Jawa Timur, Indonesia

⁴Fakultas Kedokteran Universitas Islam Indonesia, Jln. Kaliurang KM 14,5 Sleman, D.I.Yogyakarta, Indonesia

⁵Departemen Histologi dan Biologi, Fakultas Kedokteran Universitas Islam Indonesia, Jln. Kaliurang KM 14,5 Sleman, D.I.Yogyakarta, Indonesia

*Korespondensi Penulis: ika_fidianingsih@uii.ac.id

Subtipe Molekuler Kanker Payudara di RSUD Madiun dan Hubungannya dengan *Grading* Histopatologi

Media Penelitian dan Pengembangan Kesehatan, Vol. 31 No. 3, September 2021, 193 - 202

Kanker payudara merupakan penyakit kompleks dengan gambaran molekuler bervariasi dan menunjukkan perilaku tumor, respon terapi, dan prognosis yang berbeda. Rumah Sakit Umum Daerah (RSUD) Madiun mulai meningkatkan layanan untuk pasien kanker payudara sejak tahun 2015 dengan tersedianya pemeriksaan imunohistokimia. Upaya ini dilakukan karena terapi kanker payudara saat ini berpedoman atas pemeriksaan tersebut. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui distribusi berbagai subtipe molekuler kanker payudara di RSUD Madiun dan juga hubungan antar subtipe molekuler dengan *grading* histopatologi. Penelitian ini adalah studi retrospektif dengan desain *cross sectional* yang diambil dari data Laboratorium Patologi Anatomi RS Madiun selama tahun 2015 sampai 2018. Total 281 kasus kanker payudara dilakukan pemeriksaan imunohistokimia *estrogen receptor* (ER), *progesteron receptor* (PR) dan *human epidermal epidermal receptor 2* (HER2) dan total 91 pasien kanker payudara ditambah pemeriksaan Ki-67 kemudian diklasifikasikan menjadi luminal A, luminal B, HER2, dan *triple negative* (TN). Uji statistik yang digunakan adalah uji *Chi Square* dengan taraf kepercayaan 95%. Subtipe molekuler kanker payudara di RS Madiun yang paling banyak adalah luminal B (28,5%) diikuti TN (27,5%), luminal A (22%), dan HER2 (22%). Rata-rata umur pasien kanker payudara adalah 52,8 ± 10,57. Tipe histologi dan *grade* kanker payudara terbanyak adalah karsinoma duktal invasif (85,1%) dan *grade* tumor 1 (58,71%). Terdapat hubungan gambaran imunohistokimia baik ER, PR, HER2 dan Ki67 dengan *grading* histopatologi. ER dan PR positif lebih banyak mengalami diferensiasi baik namun HER2 positif dan Ki67 positif lebih banyak mengalami diferensiasi buruk.

Kata kunci: kanker payudara; ER; PR; HER2; Ki67; *grading* histologi

WI 535

Wahyuning Ati Ashari¹, Enny Suswati,^{2*} dan Erfan Efendi³

¹Faculty of Medicine, University of Jember, Jln. Kalimantan 37 Kampus Bumi Tega Boto Jember Jawa Timur, Indonesia

²Departement of Microbiology Faculty of Medicine,

University of Jember, Jln. Kalimantan 37 Kampus Bumi Tega Boto Jember Jawa Timur, Indonesia
³Departement of Biochemistry Faculty of Medicine, University of Jember, Jln. Kalimantan 37 Kampus Bumi Tega Boto Jember Jawa Timur, Indonesia
*Korespondensi Penulis: ennysuswati.fk@unej.ac.id

Hubungan Penundaan Apendektomi dengan Kejadian *Surgical Site Infection* (SSI) pada Pasien Apendisitis Akut: Tinjauan Naratif

Media Penelitian dan Pengembangan Kesehatan, Vol. 31 No. 3, September 2021, 203 – 212

Apendisitis akut menjadi salah satu penyebab pembedahan yang paling sering ditemukan di seluruh dunia. Apendektomi merupakan intervensi bedah skeptis yang berhubungan dengan risiko terjadinya *Surgical Site Infection* (SSI). Tujuan analisis ini untuk mendapatkan gambaran hubungan antara penundaan apendektomi pada apendisitis akut dengan kejadian SSI. *Reviewer* memilih artikel yang memuat data kejadian SSI akibat penundaan apendektomi selama 3 sampai 48 jam dari tujuh basis data yaitu *Pubmed*, *Nature*, *SpringerLink*, *Science Direct*, *ProQuest*, *Oxford Open Access Journal*, dan *Cochrane Library*. Sumber data berupa data sekunder dari artikel internasional yang diterbitkan pada tahun 2011 hingga 2020 berdasarkan kriteria PICO. Data yang didapatkan kemudian dikelompokkan dan disintesis tanpa meta-analisis/*Synthesis Without Meta-analysis* (SWIM) secara deskriptif. Total artikel yang dikumpulkan adalah 2.778 artikel, sebanyak 24 studi memenuhi kriteria inklusi. Sebanyak 4 artikel menunjukkan hubungan antara keterlambatan apendektomi dengan SSI sedangkan 20 artikel lainnya tidak menunjukkan hubungan keduanya. Tidak ada hubungan penundaan apendektomi kurang dari 48 jam sejak masuk rumah sakit hingga operasi dengan insidensi SSI namun penundaan lebih dari 48 jam menunjukkan nilai yang signifikan. Berdasarkan hasil analisis, disimpulkan bahwa tidak terdapat hubungan penundaan apendektomi selama kurang dari 48 jam sejak pasien masuk rumah sakit hingga proses pembedahan berlangsung tetapi penundaan apendektomi lebih dari 48 jam menunjukkan adanya hubungan signifikan terhadap kejadian SSI. Tinjauan naratif ini mendukung intervensi bedah yang cepat pada kasus apendisitis akut dengan mempertimbangkan tingkat keparahan pasien dan untuk menghindari komplikasi pembedahan lain.

Kata kunci : apendektomi; penundaan; *surgical site infection*

QU 136

Pamungkas Rizki Ferdian,*Rizki Rabeca Elfirta, Azra Zahrah Nadhirah Ikhwani, Kasirah, Haerul, Dodi Sutardi, dan Gunawan Ruhiat

Pusat Riset Biologi, Badan Riset dan Inovasi Nasional (BRIN), Jln. Raya Bogor KM. 46, Cibinong Science Center, Kabupaten Bogor, Jawa Barat, Indonesia
*Korespondensi Penulis : pamungkasferdian.biochemistry@gmail.com

Studi *In Silico* Senyawa Fenolik Madu sebagai Kandidat Inhibitor Mpro SARS-CoV-2

Media Penelitian dan Pengembangan Kesehatan, Vol. 31 No. 3, September 2021, 213 – 232

SARS-CoV-2 menyebabkan pandemi COVID-19 secara global sejak akhir 2019 dan kasusnya dilaporkan belum berakhir sampai saat ini. Salah satu cara untuk mengatasi pandemi COVID-19 diantaranya dengan menemukan inhibitor *main viral protease* (Mpro) SARS-CoV-2 yang merupakan enzim kunci pada replikasi virus. Madu merupakan produk turunan lebah yang mengandung berbagai senyawa fenolik dan memiliki aktivitas antivirus. Penelitian ini bertujuan untuk menemukan kandidat inhibitor Mpro SARS-CoV-2 dari senyawa fenolik madu menggunakan simulasi penambatan molekuler secara terarah. Sebanyak 27 ligan uji (dari senyawa fenolik madu), 4 ligan pembanding (dari senyawa antiviral sintetik), dan ligan acuan (senyawa N3) diskriminasi karakternya sebagai senyawa obat dengan aturan Lipinski dan toksisitasnya dengan admetSAR. Semua ligan ditambatkan ke reseptor Mpro SARS-CoV-2 kode 7BQY menggunakan AutoDock Tools 1.5.6 dan Autodock Vina dengan pusat koordinat: X= 10,398; Y= -1,254; Z= 23,473 dan ukuran kisi: X= 40; Y= 46; Z= 40. Simulasi penambatan molekuler menghasilkan data energi afinitas dan interaksi molekuler. Hasil penelitian menunjukkan kandidat inhibitor Mpro SARS-CoV-2 terbaik dari senyawa fenolik madu adalah genistein karena memenuhi semua aturan Lipinski, tidak toksik, bukan karsinogen, memiliki energi afinitas -7,6 kKal/mol, kemiripan 80% dengan ligan acuan N3, dan menempati 63,64% area cakupan penambatan. Hasil penelitian ini diharapkan dapat digunakan dalam penelitian selanjutnya, baik secara *in vitro* maupun *in vivo*.

Kata kunci : madu; senyawa fenolik; penambatan molekuler; pandemi COVID-19

WC 550

Maria Lidwina Soetanto,^{1*} Okta Wismandanu,¹ dan Irvan Afriandi²

¹Program Studi Kedokteran Hewan, Fakultas Kedokteran, Universitas Padjadjaran, Jl. Raya Bandung Sumedang KM.21, Hegarmanah, Kecamatan Jatinangor, Kabupaten Sumedang, Jawa Barat, Indonesia

²Departemen Ilmu Kesehatan Masyarakat, Fakultas Kedokteran, Universitas Padjadjaran, Jl. Eijkman No. 38, Bandung, Jawa Barat, Indonesia

*Korespondensi Penulis : marialidwina97@gmail.com

Faktor-faktor yang Memengaruhi Praktik Vaksinasi Rabies pada Anjing di Kecamatan Cililin Kabupaten Bandung Barat dengan Pendekatan *Health Belief Model*

Media Penelitian dan Pengembangan Kesehatan, Vol. 31 No. 3, September 2021, 233 – 244

Rabies merupakan penyakit viral zoonotik yang menyerang semua hewan berdarah panas dan manusia melalui gigitan. Penyakit rabies bertanggung jawab atas lebih dari 3,7 juta *Disability Adjusted Life Year* (DALYs) setiap tahunnya. Diketahui bahwa 95% dari jumlah kematian manusia berasal dari gigitan anjing. Kematian akibat penyakit rabies lebih banyak terjadi di daerah perdesaan karena akses informasi cenderung minim, sehingga masyarakat tidak memiliki pengetahuan tentang pencegahan-pencegahan terhadap penyakit rabies. Penelitian ini didesain untuk mengetahui persepsi masyarakat tentang penyakit rabies dan berbagai kemungkinan tindakan intervensi rabies. Desain penelitian yang digunakan adalah kasus kontrol dengan metode pengambilan data menggunakan kuesioner. Konsep utama *Health Belief Model* (HBM) dipilih karena memiliki fungsi untuk memprediksi keyakinan individu. Keyakinan individu ini kemudian akan memengaruhi praktik individu dalam melaksanakan vaksinasi rabies. Pada penelitian ini, diketahui bahwa praktik vaksinasi rabies oleh pemilik memiliki hubungan yang sangat signifikan dengan pengetahuan terkait rabies sebagai penyakit berbahaya dan keyakinan individu yang ditinjau melalui konsep HBM. Faktor keyakinan individu yang memiliki hubungan signifikan adalah variabel *severity* dan *self efficacy*. Hasil penelitian ini dapat menjadi sumber informasi dan pertimbangan bagi pemangku kebijakan di Indonesia dalam membuat program-program terkait pencegahan penyakit rabies. Studi pada wilayah target, dapat memberikan pengetahuan karakteristik penduduk, sehingga program penyuluhan dapat tepat sasaran dan akhirnya mampu menurunkan angka kejadian penyakit rabies secara keseluruhan.

Kata kunci: rabies; zoonosis; anjing; vaksinasi rabies; *Health Belief Model*

W 85

Dahlia Yulianti,^{1*} Okta Wismandanu,^{1,2} dan Irvan Afriandi²

¹Program Studi Kedokteran Hewan, Fakultas Kedokteran, Universitas Padjadjaran, Jln. Raya Bandung Sumedang KM 21, Jatinangor, Jawa Barat, Indonesia

²Departemen Ilmu Kesehatan Masyarakat, Fakultas Kedokteran, Universitas Padjadjaran, Jln. Eijkman No.38, Bandung, Jawa Barat, Indonesia

*Korespondensi Penulis : dahliayulianti27@gmail.com

Pengetahuan, Sikap, dan Praktik Pemilik Kucing yang Berkunjung ke Puskesmas Kota Cimahi terhadap Kejadian Dermatofitosis pada Kucing Peliharaannya

Media Penelitian dan Pengembangan Kesehatan, Vol. 31 No. 3, September 2021, 245 – 256

Dermatofitosis merupakan salah satu infeksi yang disebabkan oleh kapang dan menyerang lapisan superfisial pada kulit kucing. Genus kapang yang paling sering menyerang yaitu *Microsporum canis*, *Microsporum gypseum* dan *Trichophyton mentagrophytes*. Dermatofitosis dapat menyerang kucing serta dapat menular kepada manusia karena

bersifat zoofilik. Pemilik hewan yang memiliki pengetahuan dan praktik pemeliharaan hewan yang baik dapat mengurangi risiko terjadinya transmisi infeksi ini. Penelitian ini bertujuan untuk menentukan hubungan pengetahuan, sikap, dan praktik pemilik kucing terhadap kejadian dermatofitosis pada kucing peliharaannya. Penelitian kuantitatif ini menggunakan desain kasus kontrol dengan sampel penelitian sebanyak 165 pemilik kucing yang berkunjung ke Puskesmas Kota Cimahi periode bulan Januari-Februari 2020, sampel penelitian tersebut terdiri dari 33 sampel kelompok kasus dan 132 sampel kelompok kontrol. Hasil penelitian menunjukkan bahwa praktik pemilik kucing mengenai pelepasliaran kucing, praktik membersihkan tempat makan dan minum kucing, dan praktik mencuci tangan sebelum berkontak dengan kucing memiliki hubungan terhadap kejadian dermatofitosis pada kucing peliharaannya, sedangkan variabel lainnya tidak berhubungan. Upaya promotif tentang dermatofitosis pada kucing perlu ditingkatkan, hal ini bertujuan agar pengetahuan pemilik kucing mengenai dermatofitosis dapat meningkat. Dukungan preventif dan kuratif yang berkualitas serta berkelanjutan pun diperlukan agar dapat mengurangi kejadian dermatofitosis dan risiko penularannya kepada sesama kucing maupun manusia.

Kata kunci : dermatofitosis; kucing; pengetahuan; sikap; praktik pemilik

Abstract Sheet

This abstract sheet may reproduced/copied without permission or charge

WA 308

Nova Sri Hartati,*Eva Sulistiowati, dan Made Dewi Susilawati

Pusat Penelitian dan Pengembangan Kesehatan Sumber Daya dan Pelayanan Kesehatan, Badan Penelitian dan Pengembangan Kesehatan, Kementerian Kesehatan RI, Jl. Percetakan Negara No. 29 Jakarta Pusat, Indonesia

*Author's Correspondence: nova.srihartati@gmail.com

Implementation of the Healthy Indonesia Program with a Family Approach (PIS-PK) at Puskesmas

Media of Health Research and Development, Vol. 31 No. 3, September 2021, 161 – 170

The Healthy Indonesia Program is one of the programs of the nawacita agenda, in order to improve the health and nutritional status of the community through health efforts and community empowerment. This program makes the puskesmas as a pioneer in the implementation by prioritizing the family approach. In this way it is expected to increase the reach, target and improve access to health services in the working area. The Healthy Indonesia Program with a Family Approach (PIS-PK) also emphasized the essence of puskesmas' functions as promoting and preventing efforts. The purpose of this paper was to know PIS-PK implementation process at 8 puskesmas in 5 provinces, namely Wayurang, Karanganyar, Tanjung Sari, and Tanjung Bintang (Lampung Selatan Regency, Lampung), Banjarnegara 1 (Banjarnegara Regency, Central Java), Lahihuruk (Waikabubak Regency, East Nusa Tenggara), Giri Mulya (Tanah bumbu District, South Kalimantan), and Tawaeli Health Center (Palu City, Central Sulawesi) conducted during 2018. This analysis was part of the PIS-PK implementation research conducted using the approach Participatory Action Research (PAR), through qualitative methods; in-depth interviews, Focus Group Discussion (FGD), and seeing the results of updating the data conducted by officers. Based on the results of the FGD with officers and in-depth interviews with the head of the puskesmas, it was found that all locus puskesmas had carried out preparations for the implementation of home visits including the preparation of human resources, carrying out on the job training (OJT), preparing logistics, conducting external socialization before conducting home visits. Home visit had only been conducted by data collection phase. It had not been integrated in existing program in puskesmas.

Keywords: PIS-PK; puskesmas; home visit; health status

WG 340

Olwin Nainggolan,¹ *Effendy Nainggolan,² dan Urbanus Sihotang²

¹Badan Penelitian dan Pengembangan Kesehatan, Kementerian Kesehatan RI, Jln. Percetakan Negara No. 29 Jakarta Pusat, Indonesia

²Politeknik Kesehatan Kementerian Kesehatan Medan, Jln. Negara Simpang Tanjung Garbus Lubuk Pakam Kabupaten Deli Serdang, Sumatera Utara, Indonesia

*Author's Correspondence: olwin.n@gmail.com

Happiness and Association with Hypertension in Indonesia : Indonesian Family Life Survey (IFLS5) Data Analysis 2014

Media of Health Research and Development, Vol. 31 No. 3, September 2021, 171 – 182

Happiness in several studies is mentioned to have a correlation with several diseases such as hypertension, cardiovascular disease and obesity. Happy people tend to live longer and live healthier lives. The purpose of the study was to look at the association and the magnitude of the risk of happiness with the incidence of hypertension in Indonesia. This study used secondary data from the 2014 Indonesian Family Life Survey (IFLS5) with respondents aged ≥19 years old with normal weight (BMI 18,5-24,9). Conceptual framework with a risk factor model approach. Association of happiness to hypertension using multiple logistic regression analysis with the significance of p value <0.05. Prevalence of hypertension aged ≥19 years old in Indonesia based on IFLS5 data is 23.1%. Proportion of respondents very happy was 11.6% and happy was 78.0%. The results of multivariate analysis showed that happiness did not have a strong enough relationship with the incidence of hypertension. Age variable is the factor with the strongest influence on the incidence of hypertension with OR 5.63 (95% CI 5.02-6.32).

Keywords: happiness; hypertension; IFLS5

QV 766.5.R8

Nanang Yunarto,^{1,2} Novi Sulistyningrum,¹ Arifayu Addiena Kurniatri,¹ dan Berna Elya²

¹Pusat Penelitian dan Pengembangan Biomedis dan Teknologi Dasar Kesehatan, Badan Penelitian dan Pengembangan Kesehatan, Kementerian Kesehatan, Jln. Percetakan Negara 23, Jakarta Pusat, DKI Jakarta, 10560, Indonesia

² Program Doktor, Fakultas Farmasi Universitas

Indonesia, Depok, Jawa Barat, 16424, Indonesia
*Author's Correspondence: nayunandesba@yahoo.com

Gambir (Uncaria gambir Roxb.) as A Potential Alternative Treatment for Hyperlipidemia

Media of Health Research and Development, Vol. 31 No. 3, September 2021, 183 - 192

Gambir (Uncaria gambir Roxb.) is a member of family of Rubiaceae. In Asia including Indonesia, extracts of gambir are empirically used daily to weed out. The high content of catechin flavonoids in gambir has a pharmacological effect in the treatment of hyperlipidemia that potential to be developed into traditional medicine. This literature review aimed to examine the potency of pharmacological effect of gambir as hyperlipidemia treatment therapy based on the results of studies in silico, in vitro, in vivo pharmacological effects and its safety to provide evidence of scientific information to the community. The literatures used for analysis in this study including evidence-based articles on both pharmacology and safety which are available in Pubmed and Google Scholar. The results showed a very strong potency of gambir plants in the treatment of hyperlipidemia with catechin as bioactive compounds. In silico study revealed mechanism action of catechin as antihyperlipidemic using 2 pathways, inhibition of the enzyme HMG-CoA reductase and increase the LDL receptors. In vitro studies of catechin are able to inhibit lipid absorption in the intestine through inhibition of pancreatic lipase activity, lipid hydrolysis and emulsification, micelle cholesterol deposition. Pre-clinical tests on animals showed that the ethyl acetate fraction of gambir leaves was able to reduce the levels of total cholesterol, triglycerides, LDL and increase blood plasma HDL. The long-term use of gambir leaves has been proven to be safe, not mutagenic, no hematological, clinical biochemical abnormalities and no abnormalities in the vital organs of the animal models.

Keywords: Uncaria gambir Roxb., treatment, hyperlipidemia

WP 870

Dadik Subiyanto,^{1,2} Threeyana Ariyati Kadi,³ Ismaiyah,³ Naufal Abdurrahman,⁴ Yudha Prasetyo Utomo,⁴ Arif Reynaldi Alifiansyah,⁴ dan Ika Fidianingsih^{5*}

¹Departemen Bedah RSUD Madiun, Jln. Dr. Soetomo No. 59, Kecamatan Kartoharjo, Madiun, Jawa Timur, Indonesia

²Dosen Pembimbing Klinik Fakultas Kedokteran Universitas Islam Indonesia, Jln. Kaliurang KM 14,5 Sleman, D.I.Yogyakarta, Indonesia

³Bagian Patologi Anatomi RSUD Madiun, Jln. Dr. Soetomo No. 59, Kecamatan Kartoharjo, Madiun, Jawa Timur, Indonesia

⁴Fakultas Kedokteran Universitas Islam Indonesia, Jln. Kaliurang KM 14,5 Sleman, D.I.Yogyakarta, Indonesia

⁵Departemen Histologi dan Biologi, Fakultas Kedokteran Universitas Islam Indonesia, Jln. Kaliurang

KM 14,5 Sleman, D.I.Yogyakarta, Indonesia
*Author's Correspondence: ika_fidianingsih@uii.ac.id

Molecular Subtypes on Breast Cancer in Madiun Regional General Hospital and its Relevance to Histopathological Grading

Media of Health Research and Development, Vol. 31 No. 3, September 2021, 193 - 202

Breast cancer is a complex disease with variable molecular characteristics and shows different tumor behavior, therapeutic response, and prognosis. The regional general hospital Madiun has begun to improve services for breast cancer patients since 2015 with the availability of immunohistochemical examinations. This effort was made because breast cancer therapy is currently guided by these examinations. This study aimed to determine the distribution of various molecular subtypes of breast cancer in Madiun Hospital and also the relationship between molecular subtypes and histopathological grading. This study was a retrospective study with a cross-sectional design taken from the Anatomical Pathology Laboratory of Madiun Hospital data from 2015 to 2018. A total of 281 breast cancer cases were examined for immunohistochemical of estrogen receptor (ER), progesterone receptor (PR), and human epidermal receptor 2 (HER2), and a total of 91 breast cancer patients plus Ki-67 examination were then classified into luminal A, luminal B, HER2 and triple-negative (TN). The statistical test used was the Chi-Square test with a 95% confidence level. The most common molecular subtypes of breast cancer in Madiun Hospital were luminal B (28,5%) followed by TN (27,5%), luminal A (22%), and HER2 (22%). The mean age of breast cancer patients was 52.8 ± 10.57. The most common histological types and grades of breast cancer were invasive ductal carcinoma (85.1%) and tumor grade 1 (58.71%). There was a correlation between the immunohistochemical features of ER, PR, HER2, and Ki67 with histopathological grading. Positive ER and PR were more well differentiated but e HER2 positive and Ki67 were more poorly differentiated.

Keywords: breast cancer; ER; PR; HER2; Ki67; histopathological grading

WI 535

Wahyuning Ati Ashari¹, Enny Suswati,^{2*} dan Erfan Efendi³

¹Faculty of Medicine, University of Jember, Jln. Kalimantan 37 Kampus Bumi Tega Boto Jember Jawa Timur, Indonesia

²Departement of Microbiology Faculty of Medicine, University of Jember, Jln. Kalimantan 37 Kampus Bumi Tega Boto Jember Jawa Timur, Indonesia

³Departement of Biochemistry Faculty of Medicine, University of Jember, Jln. Kalimantan 37 Kampus Bumi Tega Boto Jember Jawa Timur, Indonesia

*Author's Correspondence: ennysuswati.fk@unej.ac.id

The Relationship of Delayed Appendectomy to the Incidence of Surgical Site Infection (SSI) in Acute Appendicitis Patients: a Narrative Review

Acute appendicitis is one of the most common causes of surgery worldwide. Appendectomy is a skeptical surgical intervention associated with the risk of Surgical Site Infection (SSI). The purpose of this analysis was to describe the relationship between delayed appendectomy in acute appendicitis and the incidence of SSI. Reviewers selected articles containing data on the incidence of SSI due to appendectomy delays for 3 to 48 hours from seven databases, namely Pubmed, Nature, SpringerLink, Science Direct, ProQuest, Oxford Open Access Journal, and Cochrane Library. The data source was secondary data from international articles published in 2011 to 2020 based on the PICO criteria. The data obtained were then grouped and synthesized without meta-analysis/Synthesis Without Meta-analysis (SWIM) descriptively. A total of 2,778 articles were collected, of which 24 studies met the inclusion criteria. A total of 4 articles showed an association between appendectomy delay and SSI while the other 20 articles did not show a relationship between the two. There was no relationship between appendectomy delays for less than 48 hours since hospital admission to surgery with the incidence of SSI, however a delayed for more than 48 hours showed a significant value. The results showed there was no relationship between delayed appendectomy for less than 48 hours since the time the patient was admitted to the hospital until the surgery took place, but a delayed appendectomy delay for more than 48 hours showed a significant relationship with the incidence of SSI. This narrative review supports early surgical intervention of acute appendicitis cases by considering the severity of the patient to avoid other surgical complications.

Keywords: *appendectomy; delay; surgical site infection*

QU 136

Pamungkas Rizki Ferdian,*Rizki Rabeca Elfirta, Azra Zahrah Nadhirah Ikhwani, Kasirah, Haerul, Dodi Sutardi, dan Gunawan Ruhiat

Pusat Riset Biologi, Badan Riset dan Inovasi Nasional (BRIN), Jln. Raya Bogor KM. 46, Cibinong Science Center, Kabupaten Bogor, Jawa Barat, Indonesia

*Author's Correspondence: pamungkasferdian.biochemistry@gmail.com

Studi In Silico Senyawa Fenolik Madu sebagai Kandidat Inhibitor Mpro SARS-CoV-2

Media of Health Research and Development, Vol. 31
No. 3, September 2021, 213 – 232

SARS-CoV-2 has caused a global COVID-19 pandemic since late 2019 and the reported cases have not ended until now. One way to overcome the Covid-19 pandemic is to find the main viral protease inhibitor (Mpro) SARS-CoV-2 which is a key enzyme of virus replication. Honey is a bee-derived product

that contains various phenolic compounds and has antiviral activity. This study aimed to find candidate Mpro SARS-CoV-2 inhibitors from honey phenolic compounds using molecular docking simulations in a directed manner. A total of 27 test ligands (from honey's phenolic compounds), 4 comparison ligands (from synthetic antiviral compounds), and reference ligands (N3 compound) were screened for their character as drug compounds by Lipinski's rules and for their toxicity by admetSAR. All ligands were docked to the Mpro SARS-CoV-2 receptor code 7BQY using AutoDock Tools 1.5.6 and Autodock Vina with center of coordinates: X = 10,398; Y = -1,254; Z = 23.473 and grid size: X = 40; Y = 46; Z = 40. Molecular docking simulation produces affinity energy and molecular interactions data. The results showed that the best candidate for Mpro SARS-CoV-2 inhibitor from honey's phenolic compounds was genistein because it complied with all Lipinski rules, was non-toxicogenic, not a carcinogen, had an affinity energy of -7.6 kCal/mol, 80% similarity to the reference ligand N3, and occupies 63,64% of the tether coverage area. The results of this study are expected to be used in further research, both in vitro and in vivo.

Keywords: *honey; phenolic compound; molecular docking; COVID-19 pandemic*

WC 550

Maria Lidwina Soetanto,^{1*} Okta Wismandanu,¹ dan Irvan Afriandi²

¹Program Studi Kedokteran Hewan, Fakultas Kedokteran, Universitas Padjadjaran, Jl. Raya Bandung Sumedang KM.21, Hegarmanah, Kecamatan Jatinangor, Kabupaten Sumedang, Jawa Barat, Indonesia

²Departemen Ilmu Kesehatan Masyarakat, Fakultas Kedokteran, Universitas Padjadjaran, Jl. Eijkman No. 38, Bandung, Jawa Barat, Indonesia

*Author's Correspondence: marialidwina97@gmail.com

Factors Affecting Rabies Vaccination Practices in Dogs in Cililin District, West Bandung Regency with the Health Belief Model Approach

Media of Health Research and Development, Vol. 31
No. 3, September 2021, 233 – 244

Rabies is a zoonotic viral disease that attacks all warm-blooded animals and humans through bites. Rabies is responsible for more than 3.7 million peoples Disability Adjusted Life Years (DALYs) annually. It is known that 95% of human deaths are from dog bites. Deaths due to rabies are common in rural areas because access to information tends to be minimal, so that people do not have knowledge about prevention of rabies. This study was designed to determine public's perceptions of rabies and various possible rabies interventions. The research used a case control method with data collection using a questionnaire. The main concept of the Health Belief Model (HBM) was chosen because it has a function to predict individual beliefs. This individual

beliefs will then influence the individual's practice in carrying out rabies vaccination. In this study, it is known that the practice of rabies vaccination by the owner has a very significant relationship with knowledge related to rabies as a dangerous disease and individual beliefs that are reviewed through the HBM concept. Individual belief factors that have a significant relationship are severity and self efficacy variables. The results of this study can be a source of information and consideration for policy makers in Indonesia in making programs related to rabies prevention. Studies in the target area can provide knowledge about the characteristics of the population, so that the extension program can be conducted right on target and ultimately be able to reduce the overall incidence of rabies.

Keywords: rabies; zoonoses; dogs; rabies vaccination; Health Belief Model

W 85

Dahlia Yulianti,^{1*} Okta Wismandanu,^{1,2} dan Irvan Afriandi²

¹Program Studi Kedokteran Hewan, Fakultas Kedokteran, Universitas Padjadjaran, Jln. Raya Bandung Sumedang KM 21, Jatinangor, Jawa Barat, Indonesia

²Departemen Ilmu Kesehatan Masyarakat, Fakultas Kedokteran, Universitas Padjadjaran, Jln. Eijkman No.38, Bandung, Jawa Barat, Indonesia

*Author's Correspondence : dahliayulianti27@gmail.com

Knowledge, Attitudes, and Practices of Cats Owner Visit Puskesmas Cimahi Against Dermatophytosis in Their Pet Cats

Media of Health Research and Development, Vol. 31 No. 3, September 2021, 245 – 256

Dermatophytosis is an infection caused by mold and attacks the superficial layer of the cat's skins. Mold genus which often infects is Microsporum canis, M. gypseum and Trichophyton mentagrophytes. Dermatophytosis can infect cats and spread to humans because it is zoonotic. Pet owners who have a good knowledge and practice of caring for pets can reduce the risk of zoophilic. This study aimed to determine at the relationship of knowledge, attitudes, and practices of cat owners to the incidence of dermatophytosis. This quantitative study used a control case design with 165 cat owners who visited Puskesmas Cimahi in January to February 2020 as the study sample, which consisted of 33 sample cases groups and 132 sample control groups. The results showed that the practice of cat owners variables regarding to release of pet cats, the practice of cleaning the cat's place to eat and drink, and the practice of washing hands before contacting cats had a relationship with the incidence of dermatophytosis in their pet cats, while the other variables are not related. Promotive about dermatophytosis paints should be increased. That is for increasing the cat owner's knowledge about dermatophytosis. Good quality of preventive

and curative supports is needed to decrease dermatophytosis incidence and also the risk of getting infected to other cats and humans.

keywords : dermatophytosis; cats; owner's knowledge; attitudes; and practices

Pelaksanaan Program Indonesia Sehat dengan Pendekatan Keluarga (PIS-PK) di Puskesmas

Implementation of the Healthy Indonesia Program with a Family Approach (PIS-PK) at Puskesmas

Nova Sri Hartati,*Eva Sulistiowati, dan Made Dewi Susilawati

Pusat Penelitian dan Pengembangan Kesehatan Sumber Daya dan Pelayanan Kesehatan, Badan Penelitian dan Pengembangan Kesehatan, Kementerian Kesehatan RI, Jl. Percetakan Negara No. 29 Jakarta Pusat, Indonesia

*Korespondensi Penulis: nova.srihartati@gmail.com

Submitted: 22-6-2020, Revised: 10-05-2021, Accepted: 12-08-2021

DOI: <https://doi.org/10.22435/mpk.v3i13.3381>

Abstrak

Program Indonesia Sehat merupakan salah satu program dari agenda nawacita, dalam rangka meningkatkan derajat kesehatan dan status gizi masyarakat melalui upaya kesehatan dan pemberdayaan masyarakat. Program ini menjadikan puskesmas sebagai pelopor pelaksanaan dengan mengedepankan pendekatan keluarga. Dengan cara ini diharapkan dapat meningkatkan jangkauan, sasaran, dan meningkatkan akses pelayanan kesehatan di wilayah kerjanya. Program Indonesia Sehat dengan Pendekatan Keluarga (PIS-PK) juga menekankan esensi fungsi puskesmas pusat kesehatan masyarakat (puskesmas) dalam upaya promotif dan preventif. Tujuan dari penulisan ini adalah untuk mengetahui proses pelaksanaan PIS-PK pada delapan puskesmas di lima provinsi, yaitu Puskesmas Wayurang, Puskesmas Karanganyar, Puskesmas Tanjung Sari, dan Puskesmas Tanjung Bintang (Kabupaten Lampung Selatan, Lampung), Puskesmas Banjarnegara 1 (Kabupaten Banjarnegara, Jawa Tengah), Puskesmas Lahihuruk (Kabupaten Waikabubak, Nusa Tenggara Timur), Puskesmas Giri Mulya (Kabupaten Tanahbumbu, Kalimantan Selatan), dan Puskesmas Tawaeli (Kota Palu, Sulawesi Tengah) yang dilakukan selama tahun 2018. Analisis ini merupakan bagian dari riset implementasi PIS-PK yang dilaksanakan dengan pendekatan *Participatory Action Research* (PAR), melalui metode kualitatif; wawancara mendalam, *Focus Group Discussion* (FGD), dan melihat hasil *updating* data yang dilakukan petugas. Berdasarkan hasil FGD dengan petugas dan wawancara mendalam kepala puskesmas diketahui bahwa seluruh puskesmas lokus telah melaksanakan persiapan pelaksanaan kunjungan rumah meliputi persiapan SDM, melaksanakan *on the job training* (OJT), mempersiapkan logistik, melakukan sosialisasi eksternal sebelum melakukan kunjungan rumah. Kunjungan rumah yang dilakukan baru bersifat pendataan, belum mengintegrasikan program yang ada di puskesmas.

Kata kunci: PIS-PK; puskesmas; kunjungan rumah; derajat kesehatan

Abstract

The Healthy Indonesia Program is one of the programs of the nawacita agenda, in order to improve the health and nutritional status of the community through health efforts and community empowerment. This program makes the puskesmas as a pioneer in the implementation by prioritizing the family approach. In this way it is expected to increase the reach, target and improve access to health services in the working area. The Healthy Indonesia Program with a Family Approach (PIS-PK) also emphasized the essence of

puskesmas' functions as promoting and preventing efforts. The purpose of this paper was to know PIS-PK implementation process at 8 puskesmas in 5 provinces, namely Wayurang, Karanganyar, Tanjung Sari, and Tanjung Bintang (Lampung Selatan Regency, Lampung), Banjarnegara 1 (Banjarnegara Regency, Central Java), Lahihuruk (Waikabubak Regency, East Nusa Tenggara), Giri Mulya (Tanah bumbu District, South Kalimantan), and Tawaeli Health Center (Palu City, Central Sulawesi) conducted during 2018. This analysis was part of the PIS-PK implementation research conducted using the approach Participatory Action Research (PAR), through qualitative methods; in-depth interviews, Focus Group Discussion (FGD), and seeing the results of updating the data conducted by officers. Based on the results of the FGD with officers and in-depth interviews with the head of the puskesmas, it was found that all locus puskesmas had carried out preparations for the implementation of home visits including the preparation of human resources, carrying out on the job training (OJT), preparing logistics, conducting external socialization before conducting home visits. Home visit had only been conducted by data collection phase. It had not been integrated in existing program in puskesmas.

Keywords: PIS-PK; puskesmas; home visit; health status

PENDAHULUAN

Masalah kesehatan merupakan masalah multidimensi yang memiliki banyak faktor penentu (determinan) dan sebagian besar faktor penentunya berada di luar sektor kesehatan. Oleh karena itu, perlu diupayakan secara menyeluruh dan bersama-sama dengan masyarakat untuk mengatasinya.¹ Pemerintah pusat mencanangkan Program Indonesia Sehat yang merupakan program utama yang ingin dicapai melalui Rencana Strategis (Renstra) Kementerian Kesehatan 2015-2019. Sasarannya adalah meningkatnya derajat kesehatan dan status gizi masyarakat melalui upaya kesehatan dan pemberdayaan masyarakat yang didukung dengan perlindungan finansial dan pemerataan pelayanan kesehatan. Kementerian Kesehatan menetapkan strategi operasional dalam pembangunan kesehatan melalui Program Indonesia Sehat dengan Pendekatan Keluarga (PIS-PK).

Pendekatan keluarga adalah salah satu cara pusat kesehatan masyarakat (puskesmas) untuk meningkatkan jangkauan sasaran dan mendekatkan/meningkatkan akses pelayanan kesehatan di wilayah kerjanya dengan mendatangi keluarga. Dengan program ini, puskesmas tidak hanya menyelenggarakan pelayanan kesehatan di dalam gedung, melainkan juga keluar gedung dengan mengunjungi keluarga di wilayah kerjanya. PIS-PK juga menekankan esensi fungsi puskesmas dalam upaya promotif dan preventif. Kunjungan rumah melakukan

wawancara mengenai 12 indikator PIS-PK, meliputi: 1) keluarga mengikuti Keluarga Berencana (KB); 2) Ibu bersalin di fasilitas kesehatan; 3) Bayi mendapat imunisasi dasar lengkap; 4) Bayi diberi ASI eksklusif selama 6 bulan; 5) Pertumbuhan balita dipantau tiap bulan; 6) penderita Tuberculosis (TB) paru berobat sesuai standar; 7) Penderita hipertensi berobat teratur; 8) Gangguan jiwa berat tidak ditelantarkan; 9) Tidak ada anggota keluarga yang merokok; 10) Keluarga mempunyai akses terhadap air bersih; 11) Keluarga mempunyai akses atau menggunakan jamban sehat; 12) Sekeluarga menjadi anggota Jaminan Kesehatan Nasional (JKN). Di luar 12 indikator tersebut, daerah diperkenankan menambah indikator sesuai kebutuhan masing-masing. Informasi yang didapat pada kunjungan rumah dicatat dalam Profil kesehatan Keluarga (Prokesga). Bila ditemukan masalah kesehatan dalam keluarga, maka petugas sekaligus memberikan intervensi langsung sesuai temuan masalah, melakukan promosi kesehatan sebagai upaya promotif dan preventif, serta menindaklanjuti pelayanan dalam gedung. Kunjungan rumah dilakukan secara terjadwal dan rutin, dengan memanfaatkan data dan informasi dari Prokesga (*family folder*). Hal ini tidak berarti mematikan Upaya Kesehatan Berbasis Masyarakat (UKBM) yang ada, tetapi justru untuk memperkuat UKBM-UKBM yang selama ini dirasakan masih kurang efektif.²⁻⁶

Melihat manfaat PIS-PK, kegiatan ini perlu

dilaksanakan dengan baik. Namun demikian, beberapa penelitian menunjukkan bahwa pelaksanaan PIS-PK di berbagai daerah belum optimal. Hasil evaluasi pelaksanaan PIS-PK 2016 yang dilakukan oleh Puslitbang Upaya Kesehatan Masyarakat menunjukkan bahwa kabupaten/kota yang telah melaksanakan PIS-PK sebagian besar baru melakukan persiapan dan pendataan awal. Kesiapan dinas kesehatan pada umumnya baru sebatas mengirimkan petugas untuk mengikuti *training of trainer* (TOT), dan mengarahkan puskesmas dalam persiapan dan pelaksanaan kunjungan rumah saja. Hal ini terkendala antara lain PIS-PK belum menjadi prioritas, belum terinformasikan kepada kepala dinas kesehatan kabupaten/kota walaupun stafnya merasa telah melaporkan hasil pertemuan sosialisasi di Kemenkes, belum cairnya dana akibat belum disahkannya anggaran perubahan, keterbatasan dana dan SDM yang ada di puskesmas.⁷ Hasil senada juga ditunjukkan pada Riset Ketenagaan di Bidang Kesehatan (RISNAKES) tahun 2017, di mana baru terdapat 33,5% puskesmas yang memiliki kesiapan tenaga, manajemen, maupun sarana dan prasarana pendukung PIS-PK.⁸ Hal ini disebabkan karena terbatasnya sumber daya, dukungan lintas sektor yang belum optimal, perubahan aplikasi keluarga sehat.

Untuk mengetahui pengalaman puskesmas (subjek) dalam implementasi PIS-PK secara sistematis, menganalisis data bersama antara peneliti dengan subjek untuk melihat masalah dan penyebab masalah, serta menetapkan tindakan yang tepat, maka perlu dilaksanakan riset implementatif dengan pendekatan *Participatory Action Research* (PAR). Keseluruhan tahapan proses riset dikerjakan secara bersama antara peneliti dengan subjek penelitian (kepala puskesmas dan staf) termasuk dalam menyusun rencana aksi untuk perbaikan implementasi (hubungan antara peneliti dan subjek adalah hubungan kemitraan).^{9,10} Analisis ini bertujuan untuk menggambarkan proses pelaksanaan PIS-PK di puskesmas.

METODE

Analisis ini merupakan bagian dari riset implementasi PIS-PK yang dilaksanakan di beberapa puskesmas di Indonesia tahun 2018

dengan pendekatan PAR. Cara mendapatkan informasi dilakukan melalui *Focus Group Discussion* (FGD), wawancara mendalam dan juga observasi di lapangan. Informasi yang akan digali terbagi menjadi tiga tema, yaitu persiapan puskesmas dalam melaksanakan PIS-PK, pelaksanaan kunjungan rumah, serta pengolahan data hasil kunjungan rumah. Pada tahap persiapan puskesmas dilakukan pendampingan dalam hal upaya persiapan Sumber Daya Manusia (SDM), logistik, anggaran, dan metode sosialisasi pelaksanaan PIS-PK. Pada tahap pelaksanaan, eksplorasi subtema informasi dilakukan terkait penerapan panduan yang telah diberikan saat TOT pada waktu kunjungan rumah. Penggunaan alat pemeriksaan dan peraga, proses kunjungan rumah dan kerja sama dengan lintas sektor. Subtema pada tahap pengolahan data meliputi manajemen data, peningkatan kapasitas SDM dalam melakukan pengolahan data, dan tindak lanjut puskesmas dari hasil pengolahan data.

Sebelum melakukan pendampingan, peneliti sudah mengikuti TOT Keluarga Sehat (KS) sekaligus berperan sebagai pendamping serta konsultan. Peneliti melakukan pencatatan proses, evaluasi, validasi, memberikan umpan balik hasil temuan, serta masukan kepada subjek untuk selanjutnya diambil langkah untuk perbaikan dan mengatasi temuan yang ada dalam rangka optimalisasi pelaksanaan PIS-PK.^{9,10}

Pendampingan dilakukan pada delapan puskesmas di lima provinsi, yaitu: 1) Puskesmas Wayurang, Puskesmas Karanganyar, Puskesmas Tanjung Sari, dan Puskesmas Tanjung Bintang (Kabupaten Lampung Selatan, Lampung), 2) Puskesmas Banjarnegara 1 (Kabupaten Banjarnegara, Jawa Tengah), Puskesmas Lahihuruk (Kabupaten Waikabubak, Nusa Tenggara Timur), 3) Puskesmas Giri Mulya (Kabupaten Tanahbumbu, Kalimantan Selatan), dan 4) Puskesmas Tawaeli (Kota Palu, Sulawesi Tengah). Pemilihan lokasi didasarkan adanya Balai/Loka sebagai UPT Badan Litbang Kesehatan sehingga memudahkan pendampingan dan koordinasi. Pemilihan Kabupaten Lampung Selatan karena merupakan lanjutan pendampingan PIS-PK di Kabupaten Lampung Selatan, Provinsi Lampung. Kunjungan rumah dilakukan di satu desa tiap puskesmas yang ditentukan setelah

pertemuan koordinasi dengan dinas kesehatan dan puskesmas setempat.

Dilakukan wawancara mendalam dengan informan kepala puskesmas mengenai persiapan pelaksanaan PIS-PK, ketersediaan sarana untuk pelaksanaan kegiatan Upaya Kesehatan Perseorangan (UKP) dan Upaya Kesehatan Masyarakat (UKM). Validasi pelaksanaan kunjungan rumah dilakukan dengan pendampingan terhadap surveyor pada saat melakukan kunjungan rumah berdasarkan Prokesga dan Paket Informasi Keluarga (Pinkesga). Selain itu, juga dilakukan validasi ke-10 rumah tangga terpilih di setiap puskesmas. Kegiatan FGD dilakukan terhadap petugas puskesmas yang menjadi tim pelaksana kegiatan PIS-PK.^{11,12} Hasil pendampingan selanjutnya dianalisis dan disajikan secara tematik.

HASIL

Hasil riset menggunakan metode PAR yang dilakukan mulai dari saat pelatihan sampai menyusun rencana usulan kegiatan dari hasil pelaksanaan PIS-PK. Permasalahan terduga berdasarkan hasil observasi selama pendampingan, wawancara mendalam dan FGD. Tahapan pendampingan dan berbagai kegiatan serta kendala terbagi menjadi tiga tahap yaitu persiapan, pelaksanaan dan pengelolaan data.

1. Persiapan Puskesmas dalam Pelaksanaan PIS-PK

Sejalan dengan hasil wawancara mendalam kepala puskesmas, hasil FGD petugas (*surveyor*) juga menunjukkan bahwa pada delapan puskesmas lokus telah melaksanakan persiapan pelaksanaan kunjungan rumah meliputi SDM, logistik, anggaran, dan sosialisasi (Gambar 1). Persiapan SDM telah dilakukan dengan mengirimkan lima orang tenaga kesehatan sebagai tim PIS-PK mengikuti pelatihan di Bapelkes Provinsi, melaksanakan *On the Job Training* (OJT) di internal puskesmas, serta dikeluarkannya Surat Keputusan (SK) tim PIS-PK. Pembuatan SK Kepala puskesmas tentang tim PIS-PK ini bertujuan untuk pengorganisasian tim bina keluarga dan pembagian tugas. Kepala puskesmas memantau langsung kegiatan PIS-PK

yang dilakukan. Hal ini seperti disampaikan oleh informan sebagai berikut:

“Rencana kegiatan terus dipantau oleh kapus melalui grup WA.” (petugas puskesmas)

Tiap tim memiliki sasaran keluarga yang akan dikunjungi dan sekaligus melakukan entri data ke dalam aplikasi KS. Jumlah Kepala Keluarga (KK) yang digunakan untuk pembagian sasaran didasarkan pada data Supas dan data KK di desa/kelurahan maupun data program. Seperti disampaikan oleh petugas puskesmas sebagai berikut:

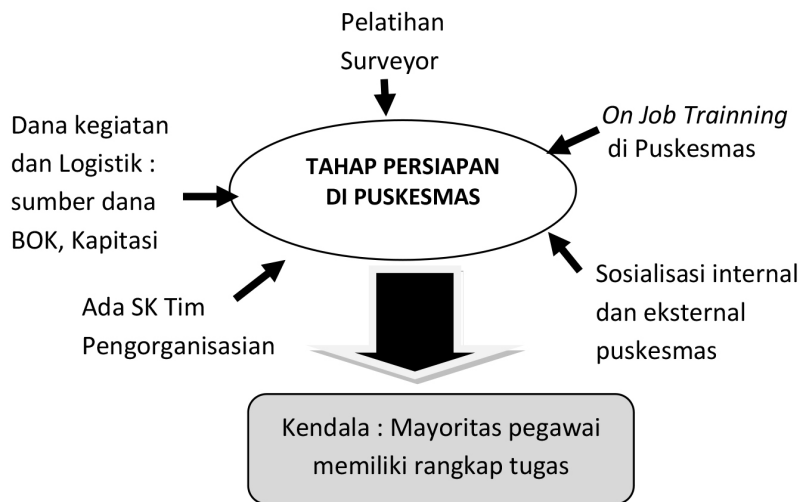
“Ada juga teman yang menyiapkan rujukan lokasi dengan membawa hasil pendataan PHBS, semua KK sudah tercantum tinggal mencari lokasinya di mana. Jika ada yang perlu diteruskan di lokasi tertentu maka diberikan data KK sebelumnya.” (petugas puskesmas)

Logistik seperti penyediaan Alat Tulis Kantor (ATK), Prokesga, Pinkesga, dan ID *card* petugas disiapkan dengan anggaran kapitasi (JKN). Sedangkan dana BOK dialokasikan untuk kegiatan pendataan, analisis data, dan intervensi masalah. Sementara itu, ketersediaan sarana UKP dan UKM sudah mencukupi untuk membantu kelancaran kegiatan PIS-PK terutama dalam hal pelaksanaan intervensi lanjut. Hal ini tampak dari data sarana prasarana UKP dan UKM puskesmas. Sosialisasi eksternal dilakukan pada lokakarya mini lintas sektor, serta sosialisasi di kelurahan/desa yang akan dikunjungi sebelum melakukan kunjungan rumah. Sosialisasi dilakukan dengan menyampaikan paparan terkait PIS-PK dengan media laptop dan proyektor.

Kendala yang dihadapi puskesmas antara lain adalah petugas yang mempunyai rangkap tugas (Gambar 1). Hal ini terlihat pada sebagian besar puskesmas lokus sebenarnya memiliki jumlah tenaga yang cukup untuk pelaksanaan kegiatan KS, namun sebagian besar masih mempunyai tugas rangkap (banyak tugas) karena belum adanya integrasi program di mana masing-masing program memiliki kegiatan dan anggaran masing-masing. Hal ini seperti disampaikan oleh informan sebagai berikut:

“Jumlah SDM sebenarnya cukup, namun rata-rata mempunyai tugas rangkap, bahkan lebih dari 2 rangkap.” (petugas puskesmas)

2



Gambar 1. Pendampingan Setiap Kegiatan pada Tahap Persiapan PIS-PK Pelaksanaan Kunjungan Rumah

Pada tahap kunjungan rumah, seluruh puskesmas lokus sudah melakukannya dan sebagian besar didampingi oleh kader setempat. Kunjungan biasanya dilakukan pagi sampai sore sesuai jam kerja puskesmas. Namun, dapat juga disesuaikan dengan permintaan dari keluarga atau informasi kader. Kegiatan yang dilakukan pada saat kunjungan rumah yaitu wawancara, pengukuran tekanan darah oleh nakes untuk anggota rumah tangga diatas 15 tahun, dan dilakukan observasi terkait air bersih, jamban saniter, dan rumah bebas jentik (Gambar 2). Apabila pada saat kunjungan rumah ditemukan keluarga yang bermasalah kesehatan, diberikan intervensi awal berupa penyuluhan/penjelasan terhadap individu atau keluarga yang bermasalah dengan menggunakan Pinkesga.

Hasil validasi pendampingan kunjungan rumah menunjukkan bahwa sebagian besar petugas belum memahami alur pertanyaan dalam Prokesga. Pertanyaan ada yang tidak ditanyakan karena petugas menganggap tidak perlu dan sudah tahu. Misalnya pertanyaan gangguan jiwa berat. Beberapa pertanyaan yang tidak perlu ditanyakan justru malah ditanyakan. Misalnya pertanyaan tentang tinggi badan (TB) hanya ditanyakan pada anggota keluarga yang berusia ≥ 15 tahun, namun ditanyakan untuk seluruh umur. Pinkesga belum banyak dimanfaatkan untuk sarana Komunikasi,

Informasi, dan Edukasi (KIE). Hasil ini ditemukan pula pada saat validasi kunjungan ke keluarga. Sebagian besar petugas masih menganggap hanya sekedar pendataan, belum semua anggota keluarga diwawancara, diperiksa dan dilakukan observasi jamban dan sanitasi sarana air bersih (SAB) (Gambar 2). Hal ini disampaikan oleh informan sebagai berikut:

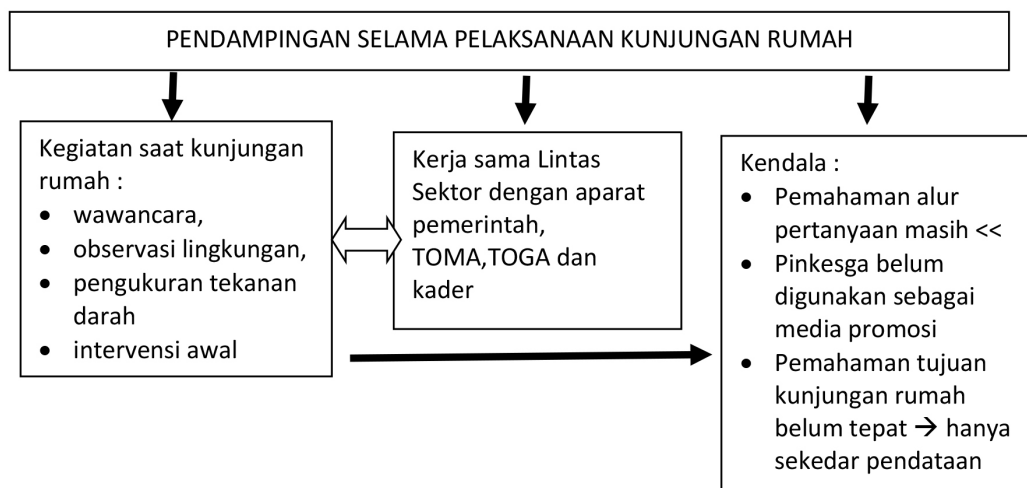
“Tidak dilakukan pengukuran tekanan darah karena petugas tidak membawa tensimeter.” (Ibu W, Banjarnegara)

“Tidak ditensi. Dipegang aja enggak. Orang tidak banyak bertanya.” (Bpk. M, Lampung Selatan)

“Kami tidak ditanya tentang apakah ada yang gangguan jiwaoh..nggak. Enggak (apakah mungkin karena petugasnya sudah kenal?) Oh..nggak kenal. Cuma memang dia orang sini katanya.” (Ibu L, Lampung Selatan)

“Petugas tidak ada yang menanyakan mengenai anggota keluarga yang mempunyai masalah kesehatan. Tidak ada diberikan penyuluhan. Petugas tidak menunjukkan dan menjelaskan indikator yang kurang dengan Pinkesga (Paket Informasi Kesehatan Keluarga).” (Bpk. AR, Sumba Barat)

“Tidak ada penyuluhan. Tidak disurvei jambannya. Petugas tidak menunjukkan dan menjelaskan indikator yang kurang dengan



Gambar 2. Pendampingan Selama Tahap Pelaksanaan PIS-PK

Pinkesga.” (Ibu BJ, Sumba Barat)

“*Kami tidak punya jamban, tidak, tidak diberikan penyuluhan.*” (Bpk. I, Lampung Selatan)

Temuan tersebut disampaikan sebagai umpan balik dalam perbaikan pelaksanaan proses wawancara dan disepakati untuk melakukan *refresh training* kepada petugas secara rutin dengan bimbingan para trainer dari dinas kesehatan kabupaten yang telah mengikuti TOT KS. Kendala yang dialami petugas pada tahap ini, antara lain anggota keluarga tidak berada di rumah pada saat kunjungan sehingga kunjungan harus dilakukan penjadwalan ulang kunjungan yang dapat dilaksanakan berkali-kali. Pada saat validasi rumah tangga, informan menyampaikan sebagai berikut:

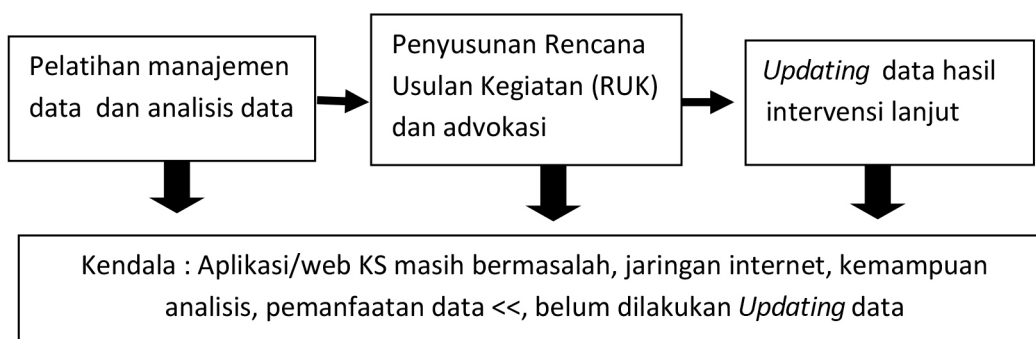
“*Yang diwawancarai di keluarga ini hanyalah ibu, bapak hanya ditensi karena cepat-cepat mau berangkat kerja dan tidak diwawancara. Sampai sebulan juga belum ada kunjungan ulang.*” (Ibu I, Banjarnegara)

2. Pengelolaan Data

Pasca pendataan, petugas melakukan *cleaning* data kuesioner sebelum di entri. Entri data dilakukan secara *online* pada *website* yang disediakan oleh Pusat Data dan Informasi (Pusdatin). Kendala yang dihadapi pada tahap

ini antara lain koneksi internet terbatas, data yang di entri sulit masuk ke server, sehingga entri dilakukan pada malam hari, aplikasi KS yang berubah versi (Gambar 3). Data yang telah terkumpul belum dilakukan analisis dan dimanfaatkan oleh puskesmas. Hal ini disebabkan karena data yang terentri langsung masuk ke server pusat dan puskesmas belum memiliki akses terhadap *raw data*, data IKS yang muncul di *dashboard* aplikasi KS tidak sesuai dengan jumlah KK terentri, petugas belum mampu melakukan analisis data. Untuk meminimalkan hal tersebut, tim pendamping melakukan pelatihan singkat analisis data kepada petugas puskesmas (PJ KS dan admin puskesmas) baik secara manual maupun dengan SPSS. Petugas dilatih mengunduh data di *dashboard* PIS-PK dan memindahkan ke *excel* untuk kemudian dilakukan analisis dengan formula yang dibuat oleh Tim Badan Litbang Kesehatan. Selain itu, *raw data* yang diperoleh dari Pusdatin juga dilakukan analisis dengan SPSS. Hasil analisis data selanjutnya digunakan sebagai salah satu bahan penyusunan prioritas kegiatan dan Rencana Usulan Kegiatan (RUK) puskesmas dan advokasi ke pemerintah desa untuk menunjang program kesehatan.

Hal yang penting lainnya yang harus dilakukan oleh puskesmas adalah evaluasi pasca intervensi lanjutan yang dilakukan pada ART atau keluarga bermasalah dari 12 indikator



Gambar 3. Pendampingan pada Tahap Pengelolaan Data

PIS-PK. Pada delapan puskesmas lokus hal ini belum dilakukan. Seharusnya pascaintervensi, dilakukan *update* data sehingga terlihat perubahan status keluarga sebelum dan sesudahnya. Tim menginisiasi kegiatan *updating data* di empat puskesmas di Lampung Selatan pada 30 KK di masing-masing desa. Kunjungan ulang dilakukan pada beberapa rumah tangga yang pada pendataan sebelumnya bernilai IKS tidak sehat dan telah dilakukan intervensi sesuai dengan permasalahan kesehatan yang dialami. Perubahan status kesehatan yang ditemui selanjutnya dientri secara manual (*excel*) sehingga tampak perbaikan nilai IKS.

PEMBAHASAN

Sesuai dengan fungsi puskesmas dalam Peraturan Menteri Kesehatan No. 75 Tahun 2014 yang diperbaharui dengan Peraturan Menteri Kesehatan No. 43 Tahun 2019 sebagai fasilitas pelayanan kesehatan yang menyelenggarakan upaya kesehatan masyarakat dan upaya kesehatan perseorangan tingkat pertama, menyelenggarakan pelayanan kesehatan dasar secara komprehensif, berkesinambungan dan bermutu; dengan lebih mengutamakan upaya promotif dan preventif, untuk mencapai derajat kesehatan masyarakat yang setinggi-tingginya di wilayah kerjanya. Puskesmas juga menjalankan prinsip paradigma sehat dan kemandirian masyarakat yang mendorong seluruh pemangku kepentingan untuk berkomitmen dalam upaya mencegah dan mengurangi risiko kesehatan serta mendorong kemandirian hidup sehat yang

dihadapi individu, keluarga, kelompok dan masyarakat. Melalui program PIS-PK, puskesmas dapat mengoptimalkan fungsinya tersebut dalam dua belas indikator PIS-PK.³

Penyelenggaraan PIS-PK dilaksanakan oleh puskesmas dengan tujuan untuk memperkuat fungsi puskesmas, yang pelaksanaannya dilakukan melalui kegiatan: pendataan, pengolahan, menganalisis, merumuskan dan menetapkan prioritas masalah, pemecahan masalah, alternatif intervensi masalah dan menyusun perencanaan puskesmas. Pelaksanaan PIS-PK oleh puskesmas akan benar-benar memperkuat manajemen puskesmas jika dilaksanakan secara sungguh-sungguh, sistematis dan terencana, dan terintegrasi antara Upaya Kesehatan Perorangan (UKP) dan Upaya Kesehatan Masyarakat (UKM).^{13,14} Melalui kunjungan rumah, diharapkan dapat mendekatkan akses keluarga ke fasilitas kesehatan. Dengan demikian, akan meningkatkan *skoring* indeks kemudahan menjangkau puskesmas yang secara nasional baru bernilai 39,29% (Riskesdas 2018).¹⁵

Kesiapan puskesmas merupakan kunci optimalnya pelaksanaan PIS-PK. Pelatihan petugas, sarana prasarana, SDM, dan anggaran harus terpenuhi dalam menjalankan kegiatan PIS-PK. Menurut hasil Risnakes tahun 2017, sebanyak 61,9% puskesmas belum dilatih PIS-PK. Sementara itu, ketersediaan sarana prasarana yang mendukung PIS-PK di berbagai puskesmas di Indonesia sangat bervariasi. Data nasional menunjukkan ketersediaan dan berfungsinya alat tensimeter digital di puskesmas sebesar 71,4%, ada

76% dari 9.697 puskesmas yang didata memiliki kemampuan melakukan pemeriksaan dahak untuk kasus TB. Sementara itu, alokasi anggaran untuk pengawas minum obat hanya di 53,4% puskesmas. Kecukupan obat untuk gangguan jiwa berat seperti antipsikotik ada di 69,3% puskesmas. Sebanyak 2,6% puskesmas yang telah dilatih PIS-PK menyatakan memiliki kesiapan sarana dan prasarana dalam melaksanakan PIS-PK.⁸ Alokasi anggaran kesehatan di tingkat puskesmas, baik APBD, dana DAK Non Fisik, dan Pola Pengelolaan Keuangan Badan Layanan Umum Daerah (PPKBLUD) setiap tahun mengalami peningkatan. Tetapi karena tidak semua akan memengaruhi ketersediaan alokasi dana kegiatan.¹⁶

Dengan keterbatasan yang ada, kepala puskesmas perlu melakukan persiapan dengan mengoptimalkan sumber daya yang tersedia serta menyusun kebijakan dalam pengorganisasian tim pelaksana PIS-PK. Tim bina keluarga akan mengunjungi keluarga per RT-RW-desa, melakukan intervensi langsung masalah kesehatan yang dihadapi keluarga, mencatat dan melaporkan temuan masalah ke “ban hitam” atau pemegang program untuk intervensi lanjut. Dengan demikian keluarga akan mendapatkan pelayanan kesehatan secara optimal.⁶ Keterbatasan SDM yang ada, seharusnya tidak menjadikan alasan kunjungan rumah. OJT serta *refresh training* yang telah dilakukan untuk seluruh petugas puskesmas dapat memenuhi keterbatasan SDM yang terjadi. Pendampingan dilakukan saat OJT dan pengorganisasian dengan harapan permasalahan banyaknya petugas yang memiliki rangkap tugas dapat diatasi dengan adanya jadwal dan target kegiatan kunjungan rumah (Gambar 1). Sosialisasi internal dan eksternal bertujuan untuk memberikan persepsi yang sama tentang PIS-PK, pemahaman bahwa yang dilakukan tidak hanya pendataan sehingga saat pelaksanaan kendala yang ada menjadi minimal (Gambar 2).

PIS-PK dapat dilakukan dengan integrasi program-program yang ada di puskesmas. Pengisian Prokesga dapat dilakukan bersamaan

saat kunjungan pemeriksaan SAB. Kesulitan bertemu dengan seluruh anggota keluarga dapat diminimalkan dengan bekerja sama dengan kader setempat.¹¹ Perlu pula ditekankan bahwa PIS-PK tidak hanya aktivitas pendataan dan entri data, namun secara lebih luas melakukan pelayanan terpadu kepada keluarga yang bermasalah kesehatan hingga intervensi lanjut. PIS-PK juga dapat dijadikan ajang promosi pelayanan puskesmas. Contoh di Puskesmas Tanjung Bintang, semula pasien rawat inap sedikit, menjadi meningkat dengan adanya PIS-PK. Selain turun ke keluarga, petugas melakukan promosi tentang puskesmas di lain pihak puskesmas yang dalam proses akreditasi juga meningkatkan sarana prasarana yang ada. Petugas puskesmas menjadi lebih dekat dengan masyarakat, mengenalkan puskesmas sekaligus mengajak masyarakat untuk selalu melakukan deteksi dini terutama untuk hipertensi dan diabetes.^{11,17}

Sementara itu terkait aplikasi KS, Pusdatin telah mengembangkan aplikasi versi 2.0 yang mengakomodir puskesmas untuk dapat mengunduh *raw data* dan menu analisis data sehingga puskesmas dapat memanfaatkan data yang terkumpul untuk membuat pemetaan wilayah dan menyusun Rencana Usulan kegiatan (RUK). Diharapkan pula intervensi yang telah dilakukan, petugas melakukan *updating* status kesehatan dapat tergambar dalam aplikasi KS seperti yang dilakukan secara manual oleh petugas di delapan lokus pendampingan. Semakin banyak indikator yang dapat dipenuhi oleh suatu keluarga, maka status keluarga tersebut akan mengarah kepada Keluarga Sehat. Sementara itu, semakin banyak keluarga yang mencapai status Keluarga Sehat, maka akan semakin dekat tercapainya Indonesia Sehat dan diharapkan bangsa Indonesia akan mendapatkan bonus demografi dari segi produktivitas masyarakat.^{11,15,18} Adanya PIS-PK serta didukung Gerakan Masyarakat Hidup Sehat (Germas), akan menjadi kegiatan strategis untuk mencapai target Standar Pelayanan Minimal (SPM) bidang kesehatan bagi pemerintah kabupaten/kota sesuai dengan Peraturan Menteri Kesehatan No. 43 Tahun 2016.^{4,13,14}

KESIMPULAN

PIS-PK merupakan kegiatan kunjungan rumah yang dilakukan oleh puskesmas secara terintegrasi dalam manajemen puskesmas dan memanfaatkan sumber daya yang tersedia yang bertujuan untuk mendekatkan akses keluarga ke fasilitas kesehatan. PIS-PK bukan hanya pendataan namun juga mengetahui masalah kesehatan keluarga, melakukan intervensi langsung dan lanjutan.

SARAN

Kepala puskesmas perlu dilakukan OJT dan *refresh training* bagi petugas (*surveyor*) secara reguler, melakukan analisis dan pemanfaatan data PIS-PK sebagai bahan RUK, monitoring, dan evaluasi yang teratur. Sedangkan kepada petugas puskesmas perlu ditanamkan kembali bahwa PIS-PK bukan hanya sekedar pendataan. Bagi dinas kesehatan agar melakukan monitoring dan evaluasi sesuai dengan buku pedoman yang telah disiapkan.

UCAPAN TERIMA KASIH

Penulis mengucapkan terima kasih kepada Kepala Puslitbang Sumber Daya dan Pelayanan Kesehatan, Badan Litbang Kesehatan, Kementerian Kesehatan RI dan seluruh tim PIS-PK yang telah melakukan pendampingan di beberapa puskesmas di Indonesia.

DAFTAR PUSTAKA

1. Fauziah AN. Keluarga Sehat Berdasarkan Pendekatan Keluarga di RW 03 Kalurahan Mojosongo Surakarta (Ani Nur Fauziah) 101. 2019.
2. Kementerian Kesehatan RI. Peraturan Menteri Kesehatan Republik Indonesia Nomor 39 Tahun 2016 tentang Pedoman penyelenggaraan Program Indonesia Sehat dengan Pendekatan Keluarga. Jakarta : Kementerian Kesehatan RI; 2016.
3. Kementerian Kesehatan RI 2014. Peraturan Menteri Kesehatan RI Nomor 75 Tahun 2014 tentang Pusat Kesehatan Masyarakat. Jakarta : Kementerian Kesehatan RI; 2014.
4. Ferdiansyah D. Metode Pendekatan Keluarga, Terobosan Baru dalam Pembangunan Kesehatan di Indonesia. Farmasetika.com (Online). 2016;1(4):5.
5. WHO (World Health Organization). Family as Centre of Health Development. 2013;(March):18–20. Available from: http://apps.searo.who.int/PDS_DOCS/B4972.pdf
6. Kementerian Kesehatan RI. Pedoman Umum Program Indonesia Sehat dengan Pendekatan Keluarga. Jakarta: Kementerian Kesehatan RI; 2016.
7. Laelasari E, Anwar A, Soerachman R. Evaluasi Kesiapan Pelaksanaan Program Indonesia Sehat Dengan Pendekatan Keluarga. Jurnal Ekologi Kesehatan. 2018;16(2):57–72.
8. Kementerian Kesehatan RI. Laporan Riset Ketenagaan di Bidang Kesehatan (RISNAKES) Puskesmas Tahun 2017 [Internet]. Jakarta: Kementerian Kesehatan RI; 2018. Available from: <http://labmandat.litbang.depkes.go.id/ccount/click.php?id=16>
9. Pynch T. Participatory Action Research in Health Systems: a Methods Reader. Educational Action Research. 2018;26:496–497. DOI:10.1080/09650792.2018.146968
10. Siswanto. Metodologi Riset untuk Mengawal Kebijakan. Buletin Penelitian Sistem Kesehatan. 2019;22(2):137–45.
11. Sulistiowati E. Laporan Akhir Riset Implementasi Program Indonesia Sehat dengan Pendekatan Keluarga di Kabupaten Lampung Selatan. Jakarta: Badan Litbang Kesehatan; 2017.
12. Sulistiowati E, Fajarwati T, Susilawati MD, Suratni ML, Sapardin AN, Harso AD, et al. Riset Implementasi Peraturan Menteri Kesehatan RI No. 39 Tahun 2016 tentang Program Indonesia Sehat dengan Pendekatan Keluarga (PIS-PK) di Beberapa Puskesmas di Indonesia Tahun 2018. Jakarta: Badan Litbang Kesehatan; 2018.
13. Kementerian Kesehatan RI. Petunjuk Teknis Penguatan Manajemen Puskesmas dengan Pendekatan Keluarga. Jakarta: Kementerian Kesehatan RI; 2016. 121 p.
14. Kementerian Kesehatan RI. Peraturan Menteri Kesehatan No. 43 tahun 2014 tentang Standar Pelayanan Minimal Bidang Kesehatan. Jakarta: Kementerian Kesehatan RI; 2014.

15. Kementerian Kesehatan RI. Laporan Hasil Riset Kesehatan Dasar (Riskesdas) Indonesia Tahun 2018. Jakarta : Kementerian Kesehatan RI; 2018.
16. Roeslie E, Bachtiar A. Analisis Persiapan Implementasi Program Indonesia Sehat dengan Pendekatan Keluarga (Indikator 8: Kesehatan jiwa) di Kota Depok Tahun 2018. *Jurnal Kebijakan Kesehatan Indonesia JKKI*. 2018;07(02):64–73.
17. Astuti TSR, Soewondo P. Analisis Kesiapan Pembiayaan Hipertensi, Diabetes Melitus dan Gangguan Jiwa dalam Mendukung Program Indonesia Sehat dengan Pendekatan Keluarga (PIS PK) Tahun 2018-2020. *Jurnal Ekonomi Kesehatan Indonesia*. 2019;3(1):2018–20.
18. Lesson Learn Puskesmas Melati 2 Sleman Jogjakarta.

Kebahagiaan dan Hubungannya dengan Hipertensi di Indonesia : Analisis Data Indonesian *Family Life Survey* (IFLS5) Tahun 2014

Happiness and Association with Hypertension in Indonesia : Indonesian Family Life Survey (IFLS5) Data Analysis 2014

Olwin Nainggolan,¹ *Effendy Nainggolan,² dan Urbanus Sihotang²

¹Badan Penelitian dan Pengembangan Kesehatan, Kementerian Kesehatan RI, Jln. Percetakan Negara No. 29 Jakarta Pusat, Indonesia

²Politeknik Kesehatan Kementerian Kesehatan Medan, Jln. Negara Simpang Tanjung Garbus Lubuk Pakam Kabupaten Deli Serdang, Sumatera Utara, Indonesia

*Korespondensi Penulis: olwin.n@gmail.com

Submitted: 05-11-2020, Revised: 16-08-2021, Accepted: 13-09-2021

DOI: <https://doi.org/10.22435/mpk.v3i1i3.4036>

Abstrak

Kebahagiaan pada beberapa penelitian disebutkan memiliki korelasi dengan beberapa penyakit seperti hipertensi, penyakit kardiovaskular dan kegemukan. Orang yang merasa bahagia cenderung memiliki umur yang lebih panjang dan memiliki hidup yang lebih sehat. Tujuan dari analisis adalah melihat hubungan dan besaran risiko kebahagiaan terhadap kejadian hipertensi di Indonesia. Penelitian ini menggunakan data sekunder Indonesian Family Life Survey tahun 2014 (IFLS5) dengan responden berumur ≥ 19 tahun yang memiliki berat badan normal (IMT 18,5-24,9). Kerangka konsep yang dipergunakan adalah dengan pendekatan model faktor risiko. Untuk melihat hubungan kebahagiaan dengan hipertensi digunakan analisis regresi logistik berganda dengan kemaknaan p value $< 0,05$. Prevalensi hipertensi umur ≥ 19 tahun di Indonesia berdasarkan data IFLS5 adalah sebesar 23,1%. Proporsi responden yang merasa sangat bahagia 11,6% dan merasa bahagia sebesar 78,0%. Hasil analisis multivariat memperlihatkan kebahagiaan tidak memiliki hubungan yang cukup kuat terhadap kejadian hipertensi (p value = 0,62). Variabel umur merupakan faktor yang paling kuat pengaruhnya terhadap kejadian hipertensi dengan OR 5,63 (95%CI 5,02-6,32).

Kata Kunci: kebahagiaan; hipertensi; IFLS5

Abstract

Happiness in several studies is mentioned to have a correlation with several diseases such as hypertension, cardiovascular disease and obesity. Happy people tend to live longer and live healthier lives. The purpose of the study was to look at the association and the magnitude of the risk of happiness with the incidence of hypertension in Indonesia. This study used secondary data from the 2014 Indonesian Family Life Survey (IFLS5) with respondents aged ≥ 19 years old with normal weight (BMI 18,5-24,9). Conceptual framework with a risk factor model approach. Association of happiness to hypertension using multiple logistic regression analysis with the significance of p value < 0.05 . Prevalence of hypertension aged ≥ 19 years old in Indonesia based on IFLS5 data is 23.1%. Proportion of respondents very happy was 11.6% and happy was 78.0%. The results of multivariate analysis showed that happiness did not have a strong enough relationship with the incidence of hypertension. Age variable is the factor with the strongest influence on the incidence of hypertension with OR 5.63 (95% CI 5.02-6.32).

Keywords: happiness; hypertension; IFLS5

PENDAHULUAN

Organisasi Kesehatan Dunia (WHO) mengaitkan hipertensi atau tekanan darah tinggi, sebagai penyebab utama kematian kardiovaskular.¹ Berdasarkan Riset Kesehatan Dasar 2018, prevalensi hipertensi berdasarkan hasil pengukuran pada usia ≥ 18 tahun di Indonesia sebesar 34,11%.² Meskipun kemajuan dalam pencegahan, pengobatan, dan kontrol tekanan darah tinggi telah dilakukan, hipertensi tetap menjadi tantangan bagi kesehatan masyarakat.³ Hipertensi adalah suatu kondisi dimana pembuluh darah terus-menerus mengalami peningkatan tekanan. Darah dibawa dari jantung ke seluruh bagian tubuh di pembuluh darah. Setiap kali jantung berdetak, ia memompa darah ke pembuluh darah. Tekanan darah diciptakan oleh kekuatan darah yang mendorong dinding pembuluh darah (arteri) karena dipompa oleh jantung. Semakin tinggi tekanan, semakin sulit jantung untuk memompa.¹

Faktor-faktor yang dapat diidentifikasi terkait dengan tekanan darah tinggi antara lain adalah usia, berat badan, kurangnya aktivitas fisik, konsumsi alkohol yang berlebihan, merokok, konsumsi diet yang buruk, diabetes dan faktor genetik.⁴ Hasil beberapa studi menyebutkan juga bahwa faktor psikologis turut memengaruhi tekanan darah. Gejala kecemasan dan depresi diduga berkontribusi terhadap perkembangan hipertensi. Sebuah hasil penelitian di Amerika Serikat dengan jumlah responden sebanyak 3310 orang, menyatakan bahwa emosi negatif merupakan variabel prediktor yang berhubungan secara signifikan terhadap kejadian hipertensi.⁵ Sebaliknya pada penelitian di populasi usia lanjut, menunjukkan bahwa emosi positif bisa mengurangi risiko insiden kecacatan mobilitas, stroke dan kardiovaskular.^{6,7}

Kebahagiaan merupakan ukuran yang menggambarkan tingkat kesejahteraan karena merupakan refleksi dari sebuah capaian dari setiap individu.⁸ Indikator kebahagiaan memberikan gambaran tingkat kesejahteraan subjektif karena terkait beberapa aspek kehidupan yang dianggap penting dan bermakna bagi sebagian besar penduduk.⁹ Dari berbagai survei juga telah

terkonfirmasi bahwa responden yang menyatakan bahwa mereka bahagia, cenderung tidur lebih nyenyak dan memiliki emosi verbal secara lebih positif.¹⁰

Studi-studi yang telah dilakukan menunjukkan bahwa reaksi emosi positif bisa memengaruhi peristiwa kehidupan dengan berbagai karakteristik fisiologis. Beberapa penelitian menyimpulkan bahwa suasana hati yang positif pada individu merupakan prediktor yang kuat terhadap kesehatan fisik.¹¹⁻¹³ Orang yang merasa lebih bahagia memiliki umur yang lebih panjang,¹⁴ memiliki perilaku hidup sehat (kontrol berat badan dan beraktivitas fisik),¹⁵serta mengurangi perilaku berisiko lainnya.¹³

Studi yang menghubungkan antara kebahagiaan dengan berbagai morbiditas belum banyak dilakukan. Oleh sebab itu dengan keterbatasan data yang ada, penulis mencoba untuk mengaitkan kebahagiaan dengan salah satu penyakit yaitu hipertensi karena prevalensinya yang cukup tinggi di Indonesia. Dengan latar belakang di atas, peneliti ingin mengetahui apakah ada hubungan antara berbagai tingkat kebahagiaan terhadap kejadian hipertensi di Indonesia dan besaran risiko tingkat kebahagiaan tersebut terhadap kejadian hipertensi di Indonesia.

METODE

Sumber data yang digunakan pada penelitian ini adalah data Indonesian Family Life Survey gelombang lima (IFLS5) yang dilakukan pada tahun 2014. Indonesian Family Life Survey merupakan survei longitudinal yang dilakukan oleh RAND Corporation sejak tahun 1993, IFLS2 tahun 1997, IFLS3 tahun 2000, IFLS4 tahun 2007 yang bisa menggambarkan data nasional dan bersifat dinamis. Sampel ini mewakili sekitar 83% penduduk Indonesia dan berisi lebih dari 30.000 orang yang tinggal di 13 dari 34 provinsi. Pelaksanaan pengumpulan data IFLS dilakukan di 13 provinsi di Indonesia yaitu empat provinsi di Sumatra (Sumatra Utara, Sumatra Barat, Sumatra Selatan dan Lampung), lima provinsi di pulau Jawa (DKI Jakarta, Jawa Barat, Jawa Tengah, DI Yogyakarta, dan Jawa Timur) dan empat provinsi lainnya (Bali, Nusa Tenggara

Barat, Kalimantan Selatan dan Sulawesi Selatan). Data IFLS merupakan penelitian kohor namun dalam analisis ini akan diperlakukan sebagai data potong lintang. Sampel penelitian adalah yang berumur ≥ 18 tahun yang memiliki berat badan normal (IMT 18,5-24,9).

Pengambilan sampel secara bertingkat pada provinsi dan dilakukan stratifikasi perkotaan/perdesaan. Provinsi dipilih untuk memaksimalkan keterwakilan penduduk, menangkap keragaman budaya dan sosial ekonomi Indonesia. Blok Sensus dipilih secara acak menggunakan kerangka sampel Survei Sosial Ekonomi Nasional (SUSENAS) tahun 1993 dan selanjutnya rumah tangga dipilih secara acak. Rumah tangga didefinisikan sebagai sekelompok orang yang anggotanya bertempat tinggal pada bangunan yang sama dan berbagi makanan dari dapur yang sama. Dua puluh rumah tangga dipilih dari setiap Blok Sensus perkotaan, dan 30 rumah tangga dipilih dari setiap Blok Sensus perdesaan.¹⁶

Unit analisis penelitian ini adalah penduduk dewasa yang berumur ≥ 19 tahun yang memiliki berat badan normal (IMT 18,5-24,9). Pengambilan sampel dengan berat badan normal dilakukan sebagai syarat inklusi untuk menghilangkan efek berat badan berlebih dan obesitas terhadap variabel dependen dalam hal ini adalah hipertensi. Pemeriksaan tekanan darah dilakukan sebanyak 3 (tiga kali), akan diperoleh rata-rata sistolik dan diastolik, kemudian dilakukan pengkategorian hipertensi berdasarkan kategori JNC 7.¹⁷ Jika rata-rata sistolik ≥ 140 mmHg dan atau rata-rata diastolik ≥ 90 mmHg masuk kelompok responden hipertensi. Variabel kebahagiaan didapatkan dari jawaban responden: Sangat bahagia (1); bahagia (2); tidak bahagia (3); sangat tidak bahagia (4). Variabel status perkawinan didapatkan dari responden: menikah (1); belum menikah (2); cerai (3). Kelompok umur dibuat menjadi 2 kategori yaitu < 40 tahun (1); dan ≥ 40 tahun (2). Latar belakang pendidikan meliputi Pendidikan rendah yaitu \leq SMP, Pendidikan menengah SMA, serta Pendidikan tinggi yaitu \geq D1 ke atas. Variabel pekerjaan terdiri dari dua kategori yaitu bekerja dan tidak bekerja. Status

sosial ekonomi diperoleh dari *proxy* pengeluaran perkapita (*per capita expenditure*). Pengeluaran rumah tangga responden selama seminggu meliputi pengeluaran makanan, non makanan serta pengeluaran pendidikan dalam setahun. Jumlah seluruh pengeluaran rumah tangga dibagi dengan jumlah seluruh anggota rumah tangga. Selanjutnya dilakukan *re-coding* kedalam lima kuintil, kuintil 3, 4, 5 masuk kelompok tidak miskin, dan kuintil 1, 2 masuk kelompok miskin.

Tahap awal dilakukan analisis univariat untuk melihat sebaran proporsi penderita hipertensi, kebahagiaan, jenis kelamin, status perkawinan, umur dan status sosial ekonomi. Penelitian menggunakan kerangka konsep pendekatan model faktor risiko dimana hipertensi sebagai variabel dependen, dan kebahagiaan merupakan variabel independen utama. Sedangkan jenis kelamin, status perkawinan, kelompok umur, status sosial ekonomi diperlakukan sebagai variabel perancu. Analisis regresi logistik berganda digunakan untuk menilai hubungan antara variabel independen utama, dalam hal ini kebahagiaan, dengan variabel dependen yaitu kejadian hipertensi. Analisis regresi logistik yang digunakan adalah regresi logistik mode *complex samples*, karena pengambilan sampel IFLS dilakukan secara bertahap. Dengan pendekatan ini, setiap anggota populasi diberikan peluang yang sama untuk terpilih menjadi sampel. Kompleks sampel merupakan metode paling sering digunakan pada berbagai penelitian survei terutama survei nasional dan multinasional besar.¹⁸ Jumlah N yang dihasilkan menggunakan analisis *complex samples* disebut dengan jumlah N tertimbang.

Limitasi Penelitian

Variabel kebahagiaan pada survei IFLS5 diperoleh dengan cara *direct*, dengan mengajukan satu pertanyaan: “Apakah ibu/bapak/sdr. merasa sangat bahagia, bahagia, tidak bahagia, atau sangat tidak bahagia?” Dengan model pertanyaan demikian, jawaban yang diperoleh dari responden saat dilakukan wawancara, kemungkinan tidak cukup valid untuk bisa menggambarkan tingkat kebahagiaan yang dirasakan oleh setiap

responden. Namun demikian, karena studi yang mencari hubungan antara kebahagiaan dengan kejadian hipertensi belum pernah dilakukan, peneliti berkeyakinan perlu dilakukan untuk mencari bukti-bukti baru yang lain terkait faktor risiko hipertensi.

HASIL

Hasil analisis univariat pada Tabel 1 memperlihatkan karakteristik responden pada penelitian hubungan antara kebahagiaan terhadap kejadian hipertensi menggunakan data IFLS5. Terlihat prevalensi hipertensi umur ≥ 19 tahun di 13 provinsi di Indonesia berdasarkan data IFLS5 tahun 2014 adalah sebesar 23,1%. Sebagian besar tepatnya 78,0% masyarakat Indonesia masuk

kelompok bahagia dan hanya sebagian kecil yaitu sekitar 1,3% yang merasa hidupnya sangat tidak bahagia. Jumlah responden laki-laki lebih banyak yaitu sekitar 54,1% dari keseluruhan responden perempuan yang hanya sebesar 45,9%. Sebagian besar responden yang sesuai dengan kriteria inklusi penelitian ini statusnya adalah menikah dengan proporsi 79,3%; diikuti belum pernah menikah 12,1% dan status bercerai 8,5%. Dari kelompok umur tidak terlihat terlalu berbeda proporsi antara kelompok umur < 40 tahun dibandingkan dengan kelompok umur ≥ 40 tahun. Lebih dari 50% responden berasal dari pendidikan rendah, dan sebagian besar responden mempunyai status pekerjaan. Responden dengan status sosial ekonomi tidak miskin memiliki

Tabel 1. Karakteristik Responden Hubungan Kebahagiaan dengan Hipertensi (Analisis Data IFLS5)

Variabel	N Terbobot	%	95%CI
Hipertensi			
- Tidak	15009	76,9	75,9-77,8
- Ya	4511	23,1	22,2-24,1
Kebahagiaan			
- Sangat Bahagia	2264	11,6	11,0-12,2
- Bahagia	15237	78,0	77,1-78,9
- Tidak bahagia	1774	9,1	8,4-9,8
- Sangat tidak bahagia	258	1,3	1,1-1,6
Jenis kelamin			
- Perempuan	8976	45,9	45,1-46,8
- Laki-Laki	10561	54,1	53,2-54,9
Status Perkawinan			
- Menikah	15495	79,3	78,4-80,2
- Belum Menikah	2373	12,1	11,4-12,9
- Bercerai	1669	8,5	8,0-9,1
Umur			
- < 40 Tahun	9500	48,6	47,4-49,9
- ≥ 40 Tahun	10037	51,4	50,1-52,6
Pendidikan			
- Tinggi	2206	12,0	11,0-13,0
- Menengah	5221	28,3	26,9-29,8
- Rendah	11013	59,7	57,6-61,9
Pekerjaan			
- Bekerja	17956	91,9	91,3-92,5
- Tidak bekerja	1578	8,1	7,5-8,7
Status Sosial Ekonomi			
- Tidak Miskin	10933	56,0	54,3-57,7
- Miskin	8581	44,0	42,3-45,7

proporsi yang lebih tinggi yaitu jika dibandingkan dari kelompok status ekonomi miskin.

Tabel 2 merupakan tabulasi silang antara variabel hipertensi sebagai variabel dependen dengan variabel kebahagiaan sebagai variabel independen utama serta variabel-variabel perancu antara lain: jenis kelamin, status perkawinan, umur dan status sosial ekonomi. Terlihat responden dengan hipertensi paling tinggi, proporsinya terdapat pada kelompok sangat tidak bahagia sebesar 33,7%, dan proporsi responden hipertensi paling rendah terdapat pada kelompok sangat bahagia dengan proporsi 18,0%. Dari sisi jenis kelamin menunjukkan tidak ada perbedaan proporsi yang mengalami hipertensi perempuan

dengan laki-laki yaitu sama-sama sebesar 23,1%. Status perkawinan sudah cerai, memiliki proporsi hipertensi paling tinggi sebesar 21,8% dibandingkan dengan status perkawinan yang lain. Responden dengan dengan umur ≥ 40 tahun memiliki proporsi hipertensi paling tinggi sebesar 48,9%. Latar belakang pendidikan rendah serta status tidak bekerja memiliki proporsi hipertensi yang lebih tinggi dibandingkan dengan responden dengan latar belakang pendidikan menengah dan tinggi serta yang memiliki status pekerjaan. Dari status sosial ekonomi kelompok tidak miskin memiliki proporsi hipertensi yang jauh lebih tinggi dibandingkan dari kelompok miskin.

Tabel 2. Tabulasi Silang antara Variabel Kebahagiaan dengan Variabel Hipertensi (Analisis Data IFLS5)

Variabel		Hipertensi			
		Tidak		Ya	
		N	%	N	%
Kebahagiaan	Sangat Bahagia	1857	82,0	407	18,0
	Bahagia	11774	77,3	3450	22,7
	Tidak bahagia	1204	68,0	566	32,0
	Sangat Tidak bahagia	171	66,3	87	33,7
Jenis Kelamin	Perempuan	6893	76,9	2072	23,1
	Laki-Laki	8116	76,9	2439	23,1
Status Perkawinan	Menikah	12045	77,8	3436	22,2
	Belum menikah	2113	89,0	260	11,0
	Cerai	851	51,1	814	48,9
Umur	<40 Tahun	8711	91,7	7919	8,3
	≥ 40 Tahun	6298	62,8	5596	19,3
Pendidikan	Tinggi	1917	86,9	289	13,1
	Menengah	4423	84,8	795	15,2
	Rendah	8068	73,3	2935	26,7
Pekerjaan	Bekerja	13906	77,5	4035	22,5
	Tidak bekerja	1101	69,8	476	30,2
Sosial Ekonomi	Tidak Miskin	8819	80,7	8008	79,7
	Miskin	6173	72,0	5453	28,0

Tabel 3 pada kolom 1 dan 2 memperlihatkan hubungan variabel independen utama yaitu kebahagiaan dengan masing-masing variabel pengganggu yaitu jenis kelamin, status perkawinan, umur, latar belakang pendidikan, pekerjaan serta status sosial ekonomi yang dianalisis secara terpisah. Terlihat variabel kebahagiaan secara keseluruhan memiliki hubungan yang bermakna terhadap kejadian hipertensi dengan $p\ value < 0,05$. Tidak terdapat perbedaan risiko diantara kedua jenis kelamin terhadap kejadian hipertensi dengan $p\ value > 0,5$.

Dengan demikian, variabel jenis kelamin tidak akan diikutsertakan dalam pemodelan multivariat. Jika dilihat dari status perkawinan, secara keseluruhan terdapat perbedaan yang signifikan diantara status responden yang menikah, belum menikah dan cerai terhadap kejadian hipertensi $p\ value < 0,05$. Umur merupakan variabel yang sangat besar pengaruhnya terhadap kejadian hipertensi dengan umur ≥ 40 tahun memiliki risiko yang paling besar, demikian juga dengan pendidikan serta pekerjaan terdapat perbedaan yang bermakna terhadap kejadian hipertensi

Tabel 3: Seleksi Variabel dan Analisis Multivariat Akhir

Variabel	OR Crude (95% CI)	P value	OR adjusted (95% CI)	P value
	1	2	3	4
Kebahagiaan				
- Sangat bahagia	Reff	0,00	Reff	0,62
- Bahagia	1,34(1,16-1,54)	0,00	1,04(0,89-1,23)	0,23
- Tidak bahagia	2,14(1,80-2,56)	0,00	1,09(0,88-1,34)	0,29
- Sangat Tidak bahagia	2,32(1,61-3,34)	0,67	1,31(0,84-2,06)	0,41
Jenis Kelamin				
- Perempuan	Reff			
- Laki-Laki	1,00(0,92-1,09)	0,99		
Status Perkawinan				
- Menikah	Reff	0,00	Reff	0,00
- Belum Menikah	0,43(0,36-0,51)	0,00	1,17(0,95-1,44)	0,00
- Cerai	3,35(2,96-3,79)	0,00	1,72(1,50-1,97)	0,00
Umur				
- <40 Tahun	Reff	0,00	Reff	0,00
- ≥ 40 Tahun	6,56(5,92-7,28)		5,63(5,02-6,32)	
Pendidikan				
- Tinggi	Reff	0,00	Reff	0,00
- Menengah	1,19(0,99-1,43)	0,00	1,19(0,97-1,44)	0,00
- Rendah	2,41(2,02-2,88)	0,00	1,53(1,26-1,86)	0,00
Pekerjaan				
- Bekerja	Reff	0,00	Reff	0,00
- Tidak Bekerja	1,49(1,29-1,72)		1,55(1,32-1,83)	
Sosial Ekonomi				
- Tidak Miskin	Reff	0,00	Reff	0,00
- Miskin	1,63(1,50-1,77)		1,23(1,12-1,36)	

p value <0,05. Kelompok responden dengan status sosial ekonomi miskin memiliki risiko yang lebih besar terhadap kejadian hipertensi dibandingkan dari kelompok tidak miskin.

Dalam pemodelan multivariat yang terdapat pada kolom 3 dan kolom 4, secara keseluruhan terdapat hubungan yang bermakna (p value <0,05) antara kebahagiaan dengan kejadian hipertensi setelah dikontrol oleh variabel perancu status perkawinan, umur, pendidikan, pekerjaan dan sosial ekonomi. Namun jika di-breakdown lebih lanjut pada masing-masing kategori kebahagiaan, nilai *Odds Ratio* (OR_{adj}) tidak cukup kuat disebabkan 95%CI melewati angka 0. Dengan demikian belum cukup bukti untuk menyatakan ada hubungan antara faktor kebahagiaan dengan kejadian hipertensi. Umur adalah variabel perancu yang paling besar pengaruhnya terhadap kejadian hipertensi.

PEMBAHASAN

Hasil analisis distribusi frekuensi memperlihatkan bahwa responden dengan berat badan normal yang menderita hipertensi usia ≥ 19 tahun pada studi Indonesian Family Life Survey 5 adalah sebesar 23,1%. Hal ini lebih rendah dibandingkan dengan prevalensi hipertensi usia ≥ 18 tahun hasil Riset Kesehatan Dasar (Riskesdas) tahun 2018 sebesar 34,5.¹⁹ Perbedaan ini mungkin disebabkan hasil Riskesdas 2018 ditujukan pada populasi umum, bukan pada responden dengan berat badan normal dan jumlah wilayah cakupan provinsi dalam studi IFLS5 hanya terdiri dari 13 provinsi. Jika dilihat dari variabel persepsi kebahagiaan, proporsi yang merasa sangat bahagia sebesar 11,6% dan merasa bahagia sebesar 78,0%. Dengan demikian dapat diartikan sebagian besar penduduk Indonesia yaitu sebesar 89,6% masuk ke dalam kelompok bahagia dan sangat bahagia. Proporsi bahagia sebesar ini mengalami penurunan sebesar 2,4%, karena menurut data yang dikeluarkan oleh *Global Happiness Study* (2019) pada bulan Desember 2011 sampai dengan Mei 2013, penduduk Indonesia yang merasa bahagia adalah sebesar 92%. Proporsi kebahagiaan ini cukup tinggi sebanding dengan kebahagiaan di

beberapa negara pada waktu yang bersamaan di negara-negara Asia Pasifik seperti Australia (86%), Jepang (70%), China (78%), Malaysia (77%), India (89%), Korea Selatan (71%), Arab Saudi (78%) serta Afrika Selatan (79%).²⁰ Namun, sayangnya data kebahagiaan Indonesia pada tahun-tahun selanjutnya tidak tersedia pada laporan yang sama.

Tidak ada penyebab tunggal terhadap hipertensi, melainkan banyak faktor yang berkontribusi. Beberapa variabel merupakan faktor yang tidak dapat dikendalikan seperti umur, ras, jenis kelamin, maupun riwayat keluarga.²¹ Oleh sebab itu dalam analisis regresi logistik multivariat, semua variabel baik independen utama serta variabel perancu dimasukkan ke dalam model. Hasil analisis menunjukkan variabel kebahagiaan tidak memiliki hubungan yang cukup kuat terhadap kejadian hipertensi setelah dikontrol variabel perancu status kawin, umur dan status sosial ekonomi. Kategori sangat tidak bahagia, tidak berbeda secara statistik bila dibandingkan dengan kategori tidak bahagia, bahkan dengan kategori bahagia terhadap kejadian penyakit hipertensi.

Hasil penelitian ini terlihat sejalan dengan pendapat Hildrun tahun 2008 yang menyatakan bahwa faktor psikologis dalam hal ini kebahagiaan tidak berhubungan dengan perubahan tekanan darah.²² Penelitian lain juga menemukan tidak ada korelasi antara hipertensi dan kebahagiaan.²³ Kondisi ini mungkin disebabkan oleh beberapa faktor antara lain desain studi berbeda, metode pengukuran kebahagiaan yang berbeda, definisi tekanan darah, karakteristik responden yang berbeda, serta kemungkinan variabel pengganggu yang berbeda pula. Hipertensi sendiri merupakan faktor pendorong untuk melakukan kebiasaan tidak sehat seperti kurangnya aktivitas fisik, pola makan yang tidak sehat, merokok, dan obesitas.^{24,25} Studi yang dilakukan di Inggris oleh Liu *et al.* (2016) dengan jumlah responden sebanyak 719.671 orang perempuan, menyimpulkan bahwa tidak terdapat bukti yang cukup kuat untuk menyatakan kebahagiaan bisa mengurangi berbagai penyakit lain misalnya penyakit jantung, kanker, atau kematian secara

keseluruhan setelah dikontrol oleh faktor sosiodemografi serta perilaku gaya hidup.²⁶

Namun hasil penelitian ini berbeda dengan beberapa penelitian lain yang pernah dipublikasi. Penelitian yang dilakukan di Teheran Iran menyatakan bahwa terdapat hubungan yang bermakna antara kebahagiaan dengan tekanan darah sistolik dengan kemaknaan p value = 0,006 dimana hubungan ini sifatnya terbalik. Semakin tinggi nilai kebahagiaan maka tekanan darah sistolik semakin menurun.²⁷ *Systematic review* penelitian yang juga dilakukan di Iran menyatakan bahwa *mood* positif dan kebahagiaan memiliki korelasi dengan penurunan beberapa penyakit seperti hipertensi, penyakit kardiovaskular dan kegemukan.²⁸ Selain itu, emosi khusus seperti ketakutan, kemarahan, dan kebahagiaan, memainkan peran yang jelas dan penting dalam psikopatologi dan pengobatan penyakit kardiovaskular.²⁸

Kebahagiaan adalah penilaian yang dilakukan terhadap kualitas keseluruhan hidup individu masing-masing. Kebahagiaan mencerminkan perasaan ideal yang diinginkan oleh setiap manusia baik pria maupun wanita.²⁹ Penelitian tentang kebahagiaan di Indonesia pernah dilakukan oleh Aryogi & Wulansari (2016) dan Landiyanto *et al.* (2011), menekankan faktor material (pendapatan) dan non-material (karakteristik individu) meliputi usia, tingkat pendidikan, status kesehatan, status perkawinan, jenis kelamin, dan jam kerja per tahun.^{30,31} Menurut Frey (2008), tiga teori mempengaruhi kebahagiaan, pertama adalah bahwa kebahagiaan seorang individu dipengaruhi oleh tingkat pendapatan individu. Kedua, kebahagiaan juga dipengaruhi oleh karakteristik individu antara lain status pekerjaan, status perkawinan, dan tingkat pendidikan. Ketiga, kondisi ekonomi yang meliputi inflasi, ketimpangan dalam distribusi pendapatan, serta kebijakan pemerintah.³²

Perdebatan tentang adanya hubungan dua arah antara kebahagiaan dan kesehatan, pada tahun 2011, Profesor Vazquez dari Universitas Complutense Madrid melakukan penelitian yang melibatkan lebih dari 3.000 orang responden berusia antara 18-65 tahun. Hasil penelitian

menunjukkan bahwa orang yang lebih bahagia cenderung merasa lebih sehat dibandingkan orang yang merasa tidak bahagia. Studi tersebut menunjukkan bahwa orang yang tidak bahagia memiliki lebih banyak masalah kesehatan. Studi juga menegaskan pentingnya keluarga dan teman sebagai faktor yang meningkatkan kesejahteraan.³³ Studi lain menunjukkan bahwa faktor genetik berkontribusi pada 35-50 persen terhadap kebahagiaan.³⁴ Studi yang berfokus untuk menemukan gen terkait kebahagiaan yang diidentifikasi memiliki hubungan dengan suasana hati dan emosi dan kemudian dikaitkan dengan kebahagiaan adalah gen: 5-HTTLPR serta MAOA.³⁵⁻³⁸

Hasil analisis multivariat menunjukkan bahwa status perkawinan merupakan salah satu faktor yang sangat berpengaruh terhadap kejadian hipertensi dalam penelitian ini. Kelompok responden yang mengalami perceraian (baik cerai hidup maupun cerai mati) memiliki risiko yang lebih besar terhadap hipertensi dibandingkan dengan kelompok responden yang belum menikah. Pernikahan menjadi institusi sosial yang mendasar dan memainkan peran penting dalam kehidupan kebanyakan orang.³⁹ Banyak penelitian dari berbagai disiplin ilmu telah menyelidiki hubungan antara status perkawinan terhadap berbagai aspek kesehatan. Temuan bahwa pria yang menikah memiliki tidur yang lebih baik, lebih sedikit stres, suasana hati yang lebih baik dan memiliki diet yang lebih sehat jika dibandingkan dengan pria yang belum menikah.⁴⁰ Individu yang bercerai/berpisah maupun yang belum menikah memiliki prevalensi hipertensi yang lebih tinggi dibandingkan dengan responden yang menikah.⁴¹

Namun sebenarnya juga ditemukan ketidakkonsistenan pada berbagai penelitian yang dilakukan misalnya pada penelitian yang dilakukan pada populasi Afro-Amerika di Amerika Serikat menyatakan tidak ada hubungan antara status perkawinan maupun perubahan status perkawinan terhadap hipertensi.⁴² Studi prospektif lain yang dilakukan di Portugal juga tidak menemukan adanya peran prediktif status perkawinan terhadap kejadian hipertensi.⁴³

Sebuah studi prospektif data *Atherosclerosis Risk in Communities* (ARIC)⁴² juga menemukan bahwa status perkawinan tidak terkait dengan hipertensi. Makna pernikahan bisa berubah, peran gender dan struktur keluarga juga bisa berubah. Rata-rata usia menikah pertama sekali telah meningkat dan orang yang tidak ingin menikah juga meningkat jumlahnya. Orang-orang bisa saja bercerai dan menikah kembali sampai beberapa kali³ dan juga semakin banyak wanita yang lebih memilih untuk fokus menjadi wanita karir. Oleh karena itu, terlepas dari banyaknya studi ilmiah yang ada, dampak status pernikahan terhadap kesehatan masih tetap menjadi topik yang menarik untuk dilakukan penelitian.⁴⁴

Variabel umur merupakan faktor yang paling besar pengaruhnya terhadap kejadian hipertensi. Hipertensi adalah kondisi yang sangat umum terjadi pada orang dengan lanjut usia. Mekanisme inflamasi, stres oksidatif, dan disfungsi endotel umumnya terjadi pada saat penuaan biologis yang memiliki peran sangat penting dalam perkembangan kardiovaskular pada orang dengan usia lanjut. Umur harapan hidup terus meningkat terutama di negara-negara maju di seluruh dunia,⁴⁵ yang mengarah pada meningkatnya representasi orang yang lebih tua di populasi. Harapan hidup di seluruh dunia telah meningkat sejak 1950. Oleh sebab itu perawatan kesehatan dan kesejahteraan orang dengan usia lanjut merupakan salah satu prioritas dalam bidang kesehatan masyarakat.^{46,47}

Hasil temuan penelitian ini menunjukkan bahwa tingkat pendidikan serta status seseorang bekerja atau tidak bekerja menunjukkan hal adanya hubungan terhadap kejadian hipertensi di Indonesia. Penelitian ini sejalan dengan penelitian yang dilakukan melibatkan 14.530 responden di Singapura antara tahun 2004 sampai dengan 2010 menyatakan bahwa terdapat hubungan yang konsisten faktor pendidikan terhadap hipertensi.⁴⁸ Studi lain juga menunjukkan bahwa tingkat pendidikan bisa lebih menjelaskan berbagai variasi hipertensi.⁴⁹ Tingkat pendidikan yang rendah, secara langsung maupun tidak langsung bisa memengaruhi akses terhadap pengobatan maupun pengendaliannya terkait dengan

kurangnya pemahaman bagaimana pencegahan maupun perilaku gaya hidup.⁵⁰ Pendidikan adalah komponen penting dari kesehatan dan juga sangat penting untuk memasukkan unsur pendidikan dalam promosi kesehatan masyarakat.⁵¹ Dari status pekerjaan, temuan penelitian ini agak berbeda dibandingkan dengan temuan studi kohor yang dilakukan oleh Rumbal Smith, Nandi dan Kaufman pada tahun 2014 di 13 negara Eropa, yang menyatakan belum cukup bukti adanya kausalitas antara status pengangguran terhadap kejadian hipertensi.⁵²

Hasil penelitian ini menunjukkan bahwa status sosial ekonomi sangat berhubungan dengan kejadian hipertensi. Responden yang masuk ke dalam kelompok ekonomi miskin berpeluang untuk menderita hipertensi sebesar 1,63 kali dibandingkan dengan responden yang berasal dari kelompok ekonomi tidak miskin. Hasil ini sesuai dengan studi metaanalisis yang dilakukan di China dengan menggunakan 2.404 referensi. Ditemukan adanya peningkatan risiko hipertensi secara keseluruhan di antara responden yang memiliki status sosial ekonomi rendah dengan menggunakan *proxy* tiga indikator sosial ekonomi meliputi: pendapatan (OR) 1,19 (95%CI 0,96-1,48), pekerjaan (OR) 1,31 (95%CI 1,04-1,64) dan pendidikan (OR) 2,02 (95%CI 1,55-2,63).

Sampai sejauh ini belum ada kesepakatan yang disepakati secara bersama untuk mengukur tingkat kebahagiaan. Pengukuran tingkat kebahagiaan yang dilakukan pada setiap studi umumnya menggunakan pendekatan yang berbeda-beda. Penggunaan definisi operasional yang berbeda-beda ini menjadi pembatas komparabilitas berbagai hasil studi jika ingin dilakukan perbandingan.²⁶ Pada dasarnya tidak ada seorangpun yang bisa menghindari perasaan negatif dalam hidup, dan juga mungkin tidak realistis semua orang bisa melakukannya. Banyak bukti telah menunjukkan bahwa bersikap positif tentang kehidupan dapat meningkatkan kesehatan dan mempercepat pemulihan dari penyakit. Sikap yang mungkin membantu adalah selalu mempunyai sikap optimis, akan selalu ada harapan yang baik kedepan, dan perasaan memiliki kualitas hidup akan bisa memberikan

dampak yang baik terhadap lingkungan sekitar.

Hipertensi merupakan penyakit tidak menular kronis yang sebenarnya relatif mudah untuk diobati karena pengukuran tekanan darah untuk diagnosis serta pemantauannya lebih sederhana, rezimen obat sekali sehari dan juga murah, dan pengobatannya umumnya tidak memerlukan pemantauan laboratorium. Meskipun demikian, hipertensi yang terkontrol secara memadai hanya mencakup 13% populasi dengan gangguan hipertensi di seluruh dunia.⁵³ Dengan >9 juta kematian akibat hipertensi di seluruh dunia setiap tahun, efek potensial dari perbaikan pengobatan hipertensi, dan jika dikombinasikan dengan pemeriksaan lebih luas lagi di populasi sangat penting.⁵⁴ Oleh sebab itu strategi untuk meningkatkan penderita hipertensi yang terkontrol di Indonesia haruslah berfokus pada kelompok-kelompok masyarakat yang rentan termasuk dalam hal ini terutama pada kelompok populasi usia lanjut serta masyarakat miskin.

KESIMPULAN

Hasil analisis memperlihatkan kebahagiaan bukan variabel yang berhubungan secara kuat terhadap kejadian hipertensi setelah dikontrol oleh variabel jenis kelamin, status perkawinan, umur, pendidikan, pekerjaan serta status sosial ekonomi. Umur merupakan variabel yang paling kuat hubungannya terhadap kejadian hipertensi.

SARAN

Penelitian lebih lanjut diperlukan untuk memahami bagaimana menumbuhkan perasaan bahagia dalam kehidupan seseorang dan memahami mengapa individu yang lain tidak merasa bahagia. Pencarian kebahagiaan merupakan perjalanan tanpa henti dan bersifat individual. Intervensi di bidang kesehatan masyarakat penting dilakukan untuk preventif berbagai penyakit tidak menular khususnya hipertensi yang menasar pada kelompok-kelompok rentan pada orang usia lanjut serta kelompok masyarakat dengan kategori miskin.

UCAPAN TERIMA KASIH

Kami ucapkan terimakasih kepada ibu Dyah Mustikawati dari Direktorat PTM Dirjen P2P Kemenkes, Survey Meter Yogyakarta yang memberikan izin penggunaan data IFLS5, serta Bapak John Prawira serta ibu Yodi Kristiani dari Credos yang menjadi narasumber pelatihan data IFLS 5 di Yogyakarta 11-13 April 2017.

Daftar Pustaka

1. WHO. Hypertension [Internet]. WHO. 2019 [cited 2020 Jul 29]. Available from: https://www.who.int/health-topics/hypertension/#tab=tab_1
2. Kementerian kesehatan. Riskesdas 2018. Lembaga Penerbit Badan Penelitian dan Pengembangan kesehatan. 2018.
3. Benjamin EJ, Blaha MJ, Chiuve SE, Cushman M, Das SR, Deo R, et al. Heart Disease and Stroke Statistics'2017 Update: A Report from the American Heart Association. Vol. 135, *Circulation*. 2017. 146–603 p.
4. Princewel F, Cumber SN, Kimbi JA, Nkfusai CN, Keka EI, Viyoff VZ, et al. Prevalence and risk factors associated with hypertension among adults in a rural setting: The case of Ombe, Cameroon. *Pan Afr Med J*. 2019;34:1–9.
5. Jonas BS, Lando JF. Negative affect as a prospective risk factor for hypertension. *Psychosom Med*. 2000;62(2):188–96.
6. Ma L, Li Y, Feng M. Positive emotion and cardiovascular disease in elderly people. *Int J Clin Exp Med*. 2015;8(5):6682–6.
7. Ostir G V., Berges IM, Markides KS, Ottenbacher KJ. Hypertension in older adults and the role of positive emotions. *Psychosom Med*. 2006;68(5):727–33.
8. BPS. Indeks kebahagiaan 2017. BPS; 2017.
9. Ruggeri K, Garcia-Garzon E, Maguire Á, Matz S, Huppert FA. Well-being is more than happiness and life satisfaction: A multidimensional analysis of 21 countries. *Health Qual Life Outcomes*. 2020;18(1):1–16.
10. Ortiz-Ospina E, Roser M. Happiness and Life Satisfaction [Internet]. Oxford Martin. 2017. Available from: <https://ourworldindata.org/happiness-and-life-satisfaction>

11. Lyubomirsky S, King L, Diener E. The benefits of frequent positive affect: Does happiness lead to success? *Psychol Bull.* 2005;131(6):803–55.
12. Bjørnskov C. Healthy and happy in Europe? On the association between happiness and life expectancy over time. *Soc Sci Med.* 2008;66(8):1750–9.
13. Sabatini F. The relationship between happiness and health: Evidence from Italy. *Soc Sci Med.* 2014;114(May):178–87.
14. Diener E, Chan MY. Happy People Live Longer : Subjective Well-Being. *Appl Psychol Heal Well-Being.* 2011;3(1):1–43.
15. Rasciute S, Downward P. Health or happiness? what is the impact of physical activity on the individual? *Kyklos.* 2010;63(2):256–70.
16. Strauss J, Witoelar F, Sikoki B. The Fifth Wave of the Indonesia Family Life Survey: Overview and Field Report: Volume 1. *Fifth Wave Indones Fam Life Surv Overv F Rep Vol 1.* 2016;1(March).
17. National Institute of Health. Prevention , Detection , Evaluation , and Treatment of High Blood Pressure [Internet]. NIH Publication. 2004. Available from: <http://hyper.ahajournals.org/content/42/6/1206.short>
18. Littler S. Why Use a Complex Sample for Your Survey? [Internet]. Select Statistical Services. 2021 [cited 2021 Jun 14]. Available from: <https://select-statistics.co.uk/blog/why-use-a-complex-sample-for-your-survey/>
19. Kementrian Kesehatan. Riskesdas 2013. 2013.
20. Ipsos Global Advisor. Global Happiness Study: What Makes People Happy Around the World. *Ipsos Glob Advis.* 2019;(August).
21. Robinson L, Smith M. Blood Pressure and Your Brain [Internet]. 2020 [cited 2021 Jun 15]. Available from: <https://www.helpguide.org/articles/healthy-living/blood-pressure-and-your-brain.htm>
22. Hildrum B, Mykletun A, Holmen J, Dahl AA. Effect of anxiety and depression on blood pressure: 11-Year longitudinal population study. *Br J Psychiatry.* 2008;193(2):108–13.
23. Mena-Martin FJ, Martin-Escudero JC, Simal-Blanco F, Carretero-Ares JL, Arzua-Mouronte D, Herreros-Fernandez V. Health-related quality of life of subjects with known and unknown hypertension: results from the population-based Hortega study. *J Hypertens.* 2003 Jul;21(7):1283–9.
24. Lee IM, Shiroma EJ, Lobelo F, Puska P, Blair SN, Katzmarzyk PT, et al. Effect of physical inactivity on major non-communicable diseases worldwide: An analysis of burden of disease and life expectancy. *Lancet.* 2012;380(9838):219–29.
25. Yates T, Haffner SM, Schulte PJ, Thomas L, Huffman KM, Bales CW, et al. Association between change in daily ambulatory activity and cardiovascular events in people with impaired glucose tolerance (NAVIGATOR trial): a cohort analysis. *Lancet (London, England).* 2014 Mar;383(9922):1059–66.
26. Liu B, Floud S, Pirie K, Green J, Peto R, Beral V. Does happiness itself directly affect mortality? the prospective UK Million Women Study. *Lancet [Internet].* 2016;387(10021):874–81. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(15\)01087-9](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(15)01087-9)
27. Lesani A, Sharafi S, Alimoradi F. The relationship between happiness and blood pressure and blood sugar level in adults patient with type 2 diabetes. *J Nums.* 2018 Jul 24;
28. Farhud DD, Malmir M, Khanahmadi M. Happiness & health: The biological factors-systematic review article. *Iran J Public Health.* 2014;43(11):1468–77.
29. Schimmel J. Development as Happiness: The Subjective Perception of Happiness and UNDP's Analysis of Poverty, Wealth and Development. *J Happiness Stud [Internet].* 2009;10(1):93–111. Available from: <https://doi.org/10.1007/s10902-007-9063-4>
30. Aryogi I. Subjective Well-being Individu dalam Rumah Tangga Di Indonesia. *J Ilmu Ekon Terap.* 2016;1(1):1–12.
31. Landiyanto EA, Ling J, Puspitasari M, Irianti SE. Wealth and Happiness : Empirical Evidence from Indonesia. *Munich Pers RePEc Arch.* 2013;(50012).
32. Frey BS, Stutzer A, Benz M, Meier S, Leuchinger S, Benesch C. Happiness A Revolution in Economics in collaboration with Alois. *Happiness A Revolut Econ.* 2008;3–14.
33. Garaigordobil M. Predictor variables of happiness and its connection with risk and protective factors for health. *Front Psychol.* 2015;6(August):1–10.

34. Bartels M, Saviouk V, De Moor MHM, Willemsen G, Van Beijsterveldt TCEM, Hottenga JJ, et al. Heritability and genome-wide linkage scan of subjective happiness. *Twin Res Hum Genet.* 2010;13(2):135–42.
35. Blum K, Chen AL, Chen TJ, Bowirrat A, Downs BW, Waite RL, et al. Genes and Happiness: Review Article. *Gene Ther Mol Biol.* 2009;13:91.
36. De Neve JE. Functional polymorphism (5-HTTLPR) in the serotonin transporter gene is associated with subjective well-being: Evidence from a US nationally representative sample. *J Hum Genet.* 2011;56(6):456–9.
37. De Neve JE, Christakis NA, Fowler JH, Frey BS. Genes, economics, and happiness. *J Neurosci Psychol Econ.* 2012;5(4):193–211.
38. Rotenberg VS. “Genes of Happiness And Well Being in The Context of Search Activity Concept. *Act Nerv Super (Praha).* 2013;55(1–2).
39. Howe TR. *Marriages & Families in The 21ST Centuries.* 1st ed. Oxford: Wiley-Blackwell; 2012.
40. Causland FRM, Sacks FM, Forman JP. Marital status, dipping and nocturnal blood pressure: results from the Dietary Approaches to Stop Hypertension trial. *J Hypertens.* 2014 Apr;32(4):756–61.
41. Tuoyire DA, Ayetey H. Gender differences in the association between marital status and hypertension in Ghana. *J Biosoc Sci.* 2019;51(3):313–34.
42. Schwandt HM, Coresh J, Hindin MJ. Marital status, hypertension, coronary heart disease, diabetes, and death among African American women and men: Incidence and prevalence in the atherosclerosis risk in communities (ARIC) study participants. *J Fam Issues.* 2010;31(9):1211–29.
43. Pereira M, Lunet N, Paulo C, Severo M, Azevedo A, Barros H. Incidence of hypertension in a prospective cohort study of adults from Porto, Portugal. *BMC Cardiovasc Disord.* 2012;12.
44. Robles TF, Slatcher RB, Trombello JM, McGinn MM. Recommended for how to write a search strategy - Marital Quality and Health: A Meta-Analytic Review. *Psychol Bull.* 2015;140(1):140–87.
45. Roberts L. 9 billion? Vol. 333, *Science* (New York, N.Y.). United States; 2011. p. 540–3.
46. National Institute on Aging. *Aging Well in the 21 st Century: Strategic Directions for Research on Aging.* 2016;1–34.
47. Buford TW. Hypertension and Aging. *Ageing Res Rev [Internet].* 2017;176(10):139–48. Available from: file:///C:/Users/Carla Carolina/Desktop/Artigos para acrescentar na qualificação/The impact of birth weight on cardiovascular disease risk in the.pdf
48. Liew SJ, Lee JT, Tan CS, Koh CHG, Van Dam R, Müller-Riemenschneider F. Sociodemographic factors in relation to hypertension prevalence, awareness, treatment and control in a multi-ethnic Asian population: A cross-sectional study. *BMJ Open.* 2019;9(5):1–10.
49. Non AL, Gravlee CC, Mulligan CJ. Education, genetic ancestry, and blood pressure in African Americans and whites. *Am J Public Health.* 2012;102(8):1559–65.
50. Alves RFS, Faerstein E. Educational inequalities in hypertension: Complex patterns in intersections with gender and race in Brazil. *Int J Equity Health [Internet].* 2016;15(1):1–9. Available from: <http://dx.doi.org/10.1186/s12939-016-0441-6>
51. Zajacova A, Lawrence EM. The relationship between education and health: reducing disparities through a contextual approach. *Annu Rev Public Heal.* 2018;39:273–289.
52. Rumball-Smith J, Nandi A, Kaufman JS. Working and hypertension: Gaps in employment not associated with increased risk in 13 European countries, a retrospective cohort study. *BMC Public Health.* 2014;14(1):1–6.
53. Chow CK, Teo KK, Rangarajan S, Islam S, Gupta R, Avezum A, et al. Prevalence, awareness, treatment, and control of hypertension in rural and urban communities in high-, middle-, and low-income countries. *JAMA - J Am Med Assoc.* 2013;310(9):959–68.
54. Antignac M, Diop IB, De Terline DMQ, Kramoh KE, Balde DM, Dzudie A, et al. Socioeconomic status and hypertension control in sub-saharan Africa the multinational EIGHT study (evaluation of hypertension in Sub-Saharan Africa). *Hypertension.* 2018;71(4):577–84.

Gambir (*Uncaria gambir* Roxb.) as A Potential Alternative Treatment for Hyperlipidemia

Gambir (*Uncaria gambir* Roxb.) sebagai Alternatif Pengobatan yang Potensial pada Hiperlipidemia

Nanang Yunarto,^{1,2} Novi Sulistyningrum,¹ Arifayu Addiena Kurniatri,¹ dan Berna Elya²

¹Pusat Penelitian dan Pengembangan Biomedis dan Teknologi Dasar Kesehatan, Badan Penelitian dan Pengembangan Kesehatan, Kementerian Kesehatan, Jln. Percetakan Negara 23, Jakarta Pusat, DKI Jakarta, 10560, Indonesia

²Program Doktor, Fakultas Farmasi Universitas Indonesia, Depok, Jawa Barat, 16424, Indonesia

*Korespondensi Penulis: nayunandesba@yahoo.com

Submitted: 16-02-2021, *Revised:* 27-18-2020, *Accepted:* 30-09-2021

DOI: <https://doi.org/10.22435/mpk.v3i1i3.4472>

Abstract

Gambir (*Uncaria gambir* Roxb.) is a member of family of Rubiaceae. In Asia including Indonesia, extracts of gambir are empirically used daily to weed out. The high content of catechin flavonoids in gambir has a pharmacological effect in the treatment of hyperlipidemia that potential to be developed into traditional medicine. This literature review aimed to examine the potency of pharmacological effect of gambir as hyperlipidemia treatment therapy based on the results of studies *in silico*, *in vitro*, *in vivo* pharmacological effects and its safety to provide evidence of scientific information to the community. The literatures used for analysis in this study including evidence-based articles on both pharmacology and safety which are available in Pubmed and Google Scholar. The results showed a very strong potency of gambir plants in the treatment of hyperlipidemia with catechin as bioactive compounds. *In silico* study revealed mechanism action of catechin as antihyperlipidemic using 2 pathways, inhibition of the enzyme HMG-CoA reductase and increase the LDL receptors. *In vitro* studies of catechin are able to inhibit lipid absorption in the intestine through inhibition of pancreatic lipase activity, lipid hydrolysis and emulsification, micelle cholesterol deposition. Pre-clinical tests on animals showed that the ethyl acetate fraction of gambir leaves was able to reduce the levels of total cholesterol, triglycerides, LDL and increase blood plasma HDL. The long-term use of gambir leaves has been proven to be safe, not mutagenic, no hematological, clinical biochemical abnormalities and no abnormalities in the vital organs of the animal models.

Keywords: *Uncaria gambir* Roxb., treatment, hyperlipidemia

Abstrak

Gambir (Uncaria gambir Roxb) adalah tumbuhan perdu dari suku Rubiaceae. Di Asia termasuk Indonesia, secara empiris ekstrak gambir digunakan sehari-hari untuk menyirih. Kandungan flavonoid katekin yang tinggi dalam gambir memiliki efek farmakologi dalam pengobatan hiperlipidemia yang berpotensi untuk dikembangkan menjadi obat tradisional. Kajian literatur ini bertujuan untuk mengkaji potensi farmakologi gambir sebagai terapi pengobatan hiperlipidemia berdasarkan hasil studi efek farmakologi in silico, in vitro, in vivo efek farmakologi dan keamanannya, sehingga memberikan bukti informasi ilmiah kepada masyarakat. Literatur yang digunakan dalam proses review meliputi literatur dengan berbasis bukti baik farmakologi maupun keamanan yang tersedia di Pubmed dan Google Scholar. Hasil

kajian menunjukkan potensi yang sangat kuat dari tanaman gambir dalam pengobatan hiperlipidemia dengan katekin sebagai senyawa bioaktif utama. Studi *in silico* menunjukkan mekanisme aksi katekin sebagai antihiperlipidemia menggunakan dua jalur yaitu penghambatan enzim HMG-CoA reduktase dan peningkatan reseptor LDL. Studi *in vitro* katekin mampu menghambat penyerapan lipid di usus melalui penghambatan aktivitas lipase pankreas, hidrolisis lipid dan emulsifikasi, serta pengendapan kolesterol misel. Studi *in vivo* menunjukkan fraksi etil asetat daun gambir mampu menurunkan kadar kolesterol total, trigliserida, LDL dan meningkatkan HDL plasma darah. Penggunaan daun gambir dalam jangka panjang terbukti aman, tidak mutagen, tidak ditemukan kelainan hematologi, biokimia klinis dan tidak menyebabkan kelainan organ vital hewan uji.

Kata kunci: *Uncaria gambir* Roxb.; pengobatan; hiperlipidemia

INTRODUCTION

Gambir (*Uncaria gambir* Roxb.) is a plant from the Rubiaceae family which is a semi-vine herbaceous plant with an elongated branching, oval-shaped leaves with tapered ends, hairless (slippery) leaf surface, short leaf stalks, the flowers are compounded with a pink or green crown, short petals, funnel-shaped crown (like a coffee flower), five stamens, and a capsule with two chambers. The fruit is round like an egg, about 1.5 cm in length and black.¹

Gambir contains active compounds with pharmacological effects. Gambir extract is one of the industrial plant commodities that has high economic value and good prospects for farmers and foreign suppliers. In Indonesia, gambir is commonly used by people for betel nut, but actually the use of gambir itself exceeds that in its development gambir is often used for drugs in treating burns, headaches, diarrhea, dysentery, mouth sores, skin injury, as mouthwash, to facilitate the process digestion in the stomach and intestines.^{2,3} Several recent studies reported that Gambir have potential effect as antioxidant, antibacterial and antihyperlipidemic.^{4,5,6}

Hyperlipidemia is one of the main risk factors for cardiovascular disease. Until now, hyperlipidemia can be controlled by diet, exercise and synthetic drug therapy. Many synthetic drug therapies are known to have side effects. The hyperlipidemia drug from statin group that is widely used as the main choice of therapy is simvastatin, but this drug has side effects such as

myopathy, hepatotoxicity, peripheral neuropathy, dizziness, diarrhea and allergies.⁷ Currently, there are many research on medicinal plants potencies which have the same effects as synthetic drugs, but with less side effects.

Gambir leaf extract contains catechin as the main compound as well as several other compounds such as catechu tannic acid, quercetin, red catechu, fluorescent gambir, fat and wax.⁸ Catechin is secondary metabolite compound derived from flavonoids which has antihyperlipidemic activity. The administration of tea extracts containing catechin significantly reduced cholesterol levels in blood serum and rat liver compared to those without the test sample.⁹ Catechin can reduce the formation of cholesterol from mevalonate through inhibition of the activity of HMG-CoA reductase.¹⁰ Catechin compounds contained in grape seeds have cholesterol-lowering activity by inhibiting pancreatic cholesterol esterase, binding of bile acids, and reducing the solubility of cholesterol in micelles to delay cholesterol absorption.¹¹

The high content of catechin in gambir leaves makes gambir a potential plant to be used as raw material for hyperlipidemia drugs. This review aimed to examine the pharmacological potential of gambir as a treatment for hyperlipidemia from the results of *in silico*, *in vitro* and *in vivo* studies of its pharmacological effects and safety so as to provide evidence of scientific information to the community.

METHODS

This literature review is a study of scientific articles on gambir plants that have been published in various scientific journals. The study starts with collecting literature and then conduct a literature review related to pharmacological effects and safety. The literature studied was obtained from journals, research reports, and proceedings, both national and international, published between 2010 and 2020, which are available on Pubmed and Google Scholar. The number of literatures reviewed is 28 research articles covering phytochemical compound (9 studies) and pharmacological effects (19 studies) based on the results of *in silico*, *in vitro* and *in vivo* study as well as their safety from the results of toxicity tests.

RESULTS

A large amount of information of gambir as a treatment for hyperlipidemia drugs has been obtained in this literature review. The information were grouped based on its phytochemical compound and pharmacological effects. The pharmacological effects in this study were detailed into *in silico* study, *in vitro* study, *in vivo* study, and safety test.

a. Phytochemical Compound

Previous study that identified the chemical content of gambir reported two active polyphenols of the flavonoid group, (+) - catechin and (+) - epicatechin, characterized from dried water extract.³ Kassim reported that the ethyl acetate extract has highest radical scavenging activity which is 88.63 % at 50 ppm followed by methanol extract.³ Other study reported that the DPPH radical scavenging activity of various gambir extract ranged from 92.0 to 93.1% and the catechin content ranged from 99.4 to 108.5 µg/ml.¹² Catechin has been reported as the main bioactive compounds and has been used as metabolite biomarker to determine the quality of gambir.¹³ A comprehensive study by Nonaka found a new bioflavonoid compound, gambiriin. Gambir also contains the yellow flavonoid quercetin, as well as gambirdin and isogambirdin.

¹⁴ Andasuryani *et al.* also showed catechins as constituents of the most abundant content in gambir besides epicatechin and gambiriin.¹⁵ A further study isolated (+) - catechin, (+) epicatechin, and seven dimer flavans known as gambiriins A1, A2, B1, B2, procyanidin B1, procyanidin B3, and gambiriin C from aqueous extracts.⁴ Through rapid chromatography, four new indole alkaloids, namely gambirtannine, dihydrogambirtannine, oxogambirtannine, and neoxygambirtannine were identified from aqueous extracts of leaves and stems.¹⁶ Table 1 shows the phytochemical content of the active compounds identified from the gambir plant.^{8,17}

b. Pharmacological Effects

In Silico Study

The mechanism of catechins as an antidiyslipidemia can be explored using a molecular docking study which is an *in-silico* model study used to screen compounds based on their mechanism of action against target proteins. In this study, catechin compounds were analysed molecularly using Molecular on Environment (MOE) software to knowing the power of affinity and interaction with the enzyme HMG-CoA reductase and LDL receptors which play role in cholesterol metabolism. The results of molecular docking showed that the catechin interaction with the HMG-CoA reductase enzyme and the LDL receptor had Gibbs values of -6.5758 kcal/mol and -16.1709 kcal/mol, respectively. The potential mechanism action of catechin as antidiyslipidemia uses two pathways, inhibition of the enzyme HMG-CoA reductase and increase in LDL receptors.¹⁸

An *in silico* study conducted by Isnawati *et al.* showed that the Gibbs energy values of simvastatin, atorvastatin, catechin gallate, epicatechin gallate, gallicocatechin gallate and epigallocatechin gallate of -6.4974; -8,543; -9,5736; -10.6395; -10,4765; and -10,598 kcal/mol, respectively. The Gibbs energy value shows that the bond strength and inhibiton of catechin derivatives against HMG-CoA reductase are better than those of Simvastatin and Atorvastatin.¹⁹

Table 1. Chemical Compounds Isolated from Gambir (*Uncaria gambir* Roxb.)^{8,17}

Compound	Group	Extract	Part of Plant	Method
(+) -Catechin	Flavonoid	Water	Leaves and young twigs	HPLC
		Water	Leaves and young twigs	Crystallization
		Water	Leaves	FT-NIR
		Water	Leaves	Spectroscopy
		Methanol	Leaves	Colorimetric
(-) -Epicatechin	Flavonoid	Water	Leaves and young twigs	Crystallization
		Water	Leaves and young twigs	HPLC
Gambiriin A1, A2, A3, B1, B2, B3	Flavonoid	Water	Leaves and young twigs	NMR
Gambirin C	Flavonoid	Water	Leaves and young twigs	NMR
		Water	Leaves and young twigs	HPLC
Gambiriin A1, A2, B1, B2 Procyanidin B1, B3	Flavonoid	Water	Leaves and young twigs	HPLC
Gambirine	Flavonoid	Water	Leaves and young twigs	HPLC
		Water	Leaves	Spectroscopy
		Ethanol	Leaves	NMR
		Methanol	Leaves	NMR
Isogambirine	Flavonoid	Water	Leaves and young twigs	HPLC
		Water	Leaves	Spectroscopy
		Ethanol	Leaves	NMR
		Methanol	Leaves	NMR
		Methanol	Leaves	Colorimetric
Quercetin	Flavonoid	Water	Leaves	MS
		Water	Leaves	HPLC
Roxburghine A, B, C, D, E	Alkaloid	Water	Leaves	NMR
Gambirtannine	Alkaloid	Methanol	Gambir powder	NMR, MS
Dihydrogambirtannine				
Oxogambirtannine				
Neoxygambirtannine				

Another *in silico* docking study over flavonoids group including catechin were carried out using AutoDock 4.2. Three important parameters, *i.e.* binding energy, inhibition constant and intermolecular energy were determined. The results showed that all the selected flavonoids binding energy were in range -6.98 to -5.06 kcal/mol, when compared with that of the standard (-4.11 kcal/mol).

Inhibition constant (7.69 to 193.95 $\mu\text{mol/L}$) and intermolecular energy (-7.87 to -6.85 kcal/mol) of the flavonoids also coincide with the binding energy. In the cholesterol esterase assay, IC_{50} value of chalcone was found to be (18.30 \pm 0.31) $\mu\text{g/mL}$, whereas that of gallic acid was (759.69 \pm 31.56) $\mu\text{g/mL}$. All the remaining compounds exhibited IC_{50} values ranging from (32.90 \pm 0.06) $\mu\text{g/mL}$ to (166.35 \pm 4.10) $\mu\text{g/mL}$.

All the selected flavonoids contributed cholesterol esterase inhibitory activity.²⁰

In Vitro Study

In vitro study on catechin was significantly inhibit lipid absorption in the intestine. The mechanisms include inhibition of pancreatic lipase activity, lipid hydrolysis, and emulsification in the intestine and precipitation of cholesterol micelle.^{21, 22}

Catechin administration can significantly reduce LDL levels. Catechin plays a role in regulating genes that can metabolize total cholesterol thus decreased LDL levels in blood plasma due to catechin activity in lipogenesis gene expression.²³

In Vivo Study

The catechin activity test of the gambir plant was conducted by Yunarto *et al*, by administration ethyl acetate fraction to the rats that were previously made hyperlipidemic by feeding them with high lipids and cholesterol diets. The study used 36 white male rat strain Sprague Dawley aged 2.5 months which were completely randomized into six groups: normal, aquadest control, positive control (simvastatin 2 mg / kg BW), dose I (fraction 5 mg / kg BW), dose II (fraction 10 mg / kg BW) and dose III (20 mg / kg BW). Rats were induced with a diet containing cholesterol and saturated fat for 28 days, except for aquadest control. Furthermore, the rats were given the test material for 28 days. The results showed that compared to the aquadest control and positive control, the dose fraction of 20 mg / kg BW was significantly able to reduce the levels of total cholesterol, triglycerides, LDL and increase HDL ($p < 0.05$).²⁴

Another study also strengthened the pharmacological effects of the gambir plant as an antihyperlipidemic. Experimental research by Sari *et al* (2018) uses a post test group design approach. The study was conducted on 25 rats which were divided into 5 groups, negative control group (K-), positive control (K +), and 3 treatment groups (P1, P2, P3) were feeding with a high fat diet of beef brain for 14 days.

The treatment group was then administered with catechin isolates at a dose of 10 mg / kg / day, 20 mg / kg / day, and 40 mg / kg / day for 14 days. The results showed a decrease in triacylglycerol levels after catechin isolates administration. Triacylglycerol levels in positive control group (K +) 147.8 ± 8.5 mg / dL were higher compared to the negative control group and the treatment group, 104.6 ± 15.3 mg / dL, 101.4 ± 15.7 mg / dL, 106.4 ± 17.6 mg / dL, and 110 ± 3.2 mg / dL, respectively. There were significant differences in the P1, P2, and P3 groups with the positive control group ($p < 0.05$).⁶

An in vivo study examining the effect of catechin isolates on total cholesterol levels were conducted on 30 individuals which were divided into five groups, K-, K +, P1, P2, P3. Groups K+, P1, P2, and P3 were feeding with a high-fat diet for 14 days. Then administered with catechin gambir isolates at a dose of 10 mg / kg, 20 mg / kg, and 40 mg / kg for P1, P2, and P3 respectively for 14 days. The results showed a decrease in total cholesterol levels of serum after catechin isolates administration. The mean of total cholesterol level in serum of negative control was 70.03 mg / dl, positive control 82.03 mg / dl, treatment one 70.21 mg / dl, treatment two 69.4 mg / dl, and treatment three 70.4 mg / dl. There was a significant difference in the positive group, treatment 1, treatment 2, and treatment 3 ($p < 0.05$).²⁵

Cathechin also shows an effect on regulation of blood fat and prevention of atherosclerosis in an experimental atherosclerosis model over 120 male quails. They were randomized to control group, model group, lovastatin (79.5 mg/kg) group, as well as catechin groups of 20 mg/kg, 40 mg/kg and 80 mg/kg. All the quails were fed on fat-rich forage, except those in the control group. In the end of the sixth week of medication, lipid levels in serum, aorta and cardiac muscle were detected, and the livers were investigated. The result revealed that fatty degeneration in each catechin group was lower than that of the model group ($H=42.98$, $q=6.90-10.95$, $p < 0.05$), so did for the liver coefficient ($F=17.15$, $q=3.00-4.92$, $p < 0.05$).²⁶

Another study of catechin against atherosclerosis in mice showed that the combined administration of catechins and caffeine has the inhibitory effect on the development of atherosclerosis in mice.²⁷

In vivo study of catechin effect inhibit the increase of cholesterol level also reported by Mawarti *et al* in male wistar rats given high-fat diet. The results showed that EGCG lowers cholesterol levels ($p < 0.05$). Cholesterol levels decreased significantly by 55% ($p = 0.00$) at a dose of 8 mg/kg BW when compared to the control group (+).²⁸

Several other studies were by Suzuki *et al.* reported methylated catechins direct the strong lipid-lowering activity in mice; Labdi *et al* confirmed the protective role of green tea intake in against atherosclerosis on hypercholesterol-fed rat; Ahmad *et al* reported the drinks supplemented with catechins and EGCG are effective against obesity, hypercholesterolemia and hyperglycemia in rats.^{29, 30, 31}

Safety Test

A study by Hasti, Muhtar and Bakhtiar (2012) reported that gambir extract has activity as a protector of mice liver cells at doses of 30, 100, and 300 mg / kg BW.³² A mutagenicity test using mutant bacteria strains of *Salmonella typhimurium* TA 98, TA 100, *Escherichia coli* WP2 uvrA using Amest test method showed that gambir extract is not mutagenic based on mutagenic test results and calculation of the value of fold increase (over baseline).³³ The acute toxicity test and long-term (sub chronic) toxicity test were carried out according to the BPOM guidelines. The results of a research conducted in 2016 showed that the results of the acute toxicity test for ethyl acetate fraction of gambir leaf extract up to a dose of 5500 (> 5000 mg / kg BW), thus it was declared safe and included in the practical non-toxic category. While the results of sub-chronic toxicity test up to a dose of 985.6 mg / kgBW, based on clinical chemistry and microscopic observations on vital organs, revealed that it is safe for long-term consumption.³⁴

A cytotoxicity test on HepG2 cells prior the in vitro anti-hyperlipidemic assay of catechin gallate showed no cytotoxic effects on HepG2 cells, thus might become an additional option for the treatment of hyperlipidemia.³⁵

DISCUSSION

Phytochemical analysis showed that the major polyphenolic compound of gambir is catechin, where the highest content is in leaves and young twig. Based on antioxidant activity test, catechins are capable of obstructing and scavenging free radicals.^{3,12} The amounts of active ingredients in medicinal plants are always fairly low. There is an urgent need to develop effective and selective methods for the extraction and isolation of bioactive natural products. The selection of the solvent is crucial for solvent extraction.³⁶ The ethyl acetate extract of gambir contain the highest catechin.³ Ethyl acetate has lower polarity index followed by methanol and water. Differences in the polarity of the extraction solvents could cause a wide variation in the level of bioactive compounds in the extract.³⁷ Solvent with higher molecular weight has lower polarity which allows other substances of about the same molecular weight to be easily extracted.³ Catechin contains higher molecular weight, this can be attributable to higher solubility of catechin in ethyl acetate than the other solvents.

In silico study was carried out by computational simulation using two target proteins with the intention of comparing the ability of catechin to reduce total cholesterol levels in blood plasma through two possible pathways, namely inhibiting the action of the HMG-CoA reductase enzyme and increasing the action of the LDL receptor. The Gibbs energy value below zero (0) indicates the spontaneous reaction of the formation of a bond between the compound and the target protein. The lower Gibbs free energy value indicates that the reaction bond occurs more spontaneous and easier so that the bond is more stable. Thus, catechin bind more easily to LDL receptors compared to the enzyme HMG-CoA reductase.¹⁸

It can also be seen that the group which plays a role in bonding is the hydroxyl group of the catechin, but the amino acids that play a role in the two bonds are different. The mechanism of action of natural compounds in increasing the activity of LDL receptors is by binding to ERE, Sp-1 or Ap-1 at the LDL receptor which acts as a promoter at LDL receptors. Increased expression of LDL receptors will trigger an increase in LDL metabolism so that LDL levels in plasma going decrease. The more bonds formed, the more stable the catechin binds to the HMG-CoA reductase enzyme and provides a stronger pharmacological effect. The presence of hydrophobic bonds in the catechin interaction with the enzyme HMG-CoA reductase makes the surrounding hydrogen bonds loosen so that the required bond energy increases. This can be seen from the value of Gibbs free energy from the two bonds which concluded that catechin binds more easily to LDL receptors.¹⁸

Catechin has inhibition activity to the action of HMG-CoA reductase which results in reduced mevalonate synthesis from HMG-CoA. The results of research conducted by Ikeda stated that the decrease in total cholesterol levels in rat blood plasma was due to catechins being able to effectively inhibit cholesterol absorption in the intestine.³⁸

The mechanism action of catechin in reducing triglyceride levels by inhibiting the accumulation of free fatty acids in the liver and stimulating thermogenesis, which is an increase in fat burning during resting conditions.³⁹ In addition, research conducted by Mustofa explained that the decrease in triglycerides was caused by catechin being able to inhibit the absorption of exogenous fats from high cholesterol and fat diets.⁴⁰

Synthesis of cholesterol is carried out in four stages and begins with acetyl-CoA. The first stage is the synthesis of mevalonate from acetyl-CoA; the second stage converts mevalonate to activated isoprenes; the third stage of squalene synthesis; the fourth stage of cholesterol synthesis. HMG-CoA plays a role to control the rate of cholesterol synthesis. By inhibiting HMG-CoA, it will reduce the synthesis of mevalonate so that the cholesterol will be reduced.^{24,41}

Studies indicated that catechins in green tea contribute to cholesterol lowering effect by affecting lipids absorption in small intestine. Possible mechanisms are inhibiting lipids hydrolysis, inhibiting luminal emulsification, reducing micellar solubility and precipitating cholesterol from micelles.⁴² Catechin can reduce cholesterol content in micelles by forming insoluble precipitation with cholesterol, thereby reducing the absorption of cholesterol in the intestine. The adsorption energies between catechins and cholesterol are obviously stronger than that of cholesterol themselves, indicating that catechin has an advantage in reducing cholesterol micelle formation.⁴³

CONCLUSION

Based on this review studies, showed a very strong potential of the gambir plant to be used in the treatment of hyperlipidemia with catechin as its bioactive compounds was shown. In silico, in vitro and in vivo studies on animal pharmacological showed mechanisms in reducing blood lipid levels through inhibition of the enzyme activity of HMG-CoA reductase and Lipase. Long-term use of gambir leaves is safe and does not cause abnormalities of the vital organs of the animal models. However, since there is no study on its clinical trial, clinical trial are needed. The potentials of gambir as antihyperlipidemia in this review should facilitate its commercialization for therapeutic applications.

ACKNOWLEDGEMENT

The author would like to thank the Center for Research and Development of Biomedical and Basic Health Technology, Ministry of Health of the Republic of Indonesia for supported this study.

REFERENCES

1. Kasim A, Asben A, Mutiar S. Kajian kualitas gambir dan hubungannya dengan karakteristik kulit tersamak. *Majalah Kulit, Karet, dan Plastik*. 2015;31(1):55-64.

2. Rauf A, Siregar AZ. The condition of *Uncaria gambir* Roxb. as one of important medicinal plants in North Sumatra Indonesia. *Procedia Chemistry*. 2015;14:3-10
3. Kassim JN, Hussin MH, Achmad A, Dahon NH, Suan TK, Hamdan HS. Determination of Total Phenol, Condensed Tannin and Flavonoid Contents and Antioxidant Activity of *Uncaria Gambir* extracts. *Indones J Pharm* 2011; 22(1): 50–59.
4. Amir M, Mujeeb M, Khan A, Ashraf K, Sharma D, Aqil M. Phytochemical analysis and in vitro antioxidant activity of *Uncaria gambir*. *International Journal of Green Pharmacy*. 2012;6(1):67-72
5. Melia S, Novia D, Juliyarsi I. Antioxidant and antimicrobial activities of *gambir* (*uncaria gambir roxb*) extracts and their application in *rendang*. *Pakistan Journal of Nutrition*. 2015;14(12):938.
6. AlioesY, Sukma RR, Sekar SL.. Effect of *Gambir* Catechin Isolate (*Uncaria Gambir* Roxb.) Against Rat Triacylglycerol Level (*Rattus novergicus*). In *IOP Conference Series: Earth and Environmental Science*. 2019;217(1):1-6
7. Fadecko J, Singh RB, Chaithiraphan S, Vargova V, Tomlinson B, De Meester F, et al. Clinical manifestations of adverse effects of statins, oxidative stress and possible role of antioxidants in prevention. *The Open Nutraceuticals Journal*. 2010;3:154-65.
8. Zhang Q, Zhao JJ, Xu J, Feng F, Qu W. Medicinal uses, phytochemistry and pharmacology of the genus *Uncaria*. *Journal of Ethnopharmacology*. 2015;173:48-80.
9. Jiang Y, Ding S, Li F, Zhang C, Sun-Waterhouse D, Chen Y, Li D. 2019. Effects of (+)-catechin on the differentiation and lipid metabolism of 3T3-L1 adipocytes. *Journal of Functional Foods*. 2019;62:103558.
10. Suganya S, Nandagopal B, Anbarasu A. Natural Inhibitors of HMG-CoA Reductase—An In silico Approach Through Molecular Docking and Simulation Studies. *Journal of cellular biochemistry*. 2017;118(1):52-7.
11. Ngamukote S, Mäkynen K, Thilawech T, Adisakwatanna. Cholesterol-lowering activity of the major polyphenols in grape seed. *Molecules*. 2011;16(6):5054-61.
12. Anggraini T, Tai A, Yoshino T, Itani T. Antioxidative activity and catechin content of four kinds of *Uncaria gambir* extracts from West Sumatra, Indonesia. *African Journal of Biochemistry Research*. 2011;5(1):33-8.
13. Ibrahim N, Yusoff N, Ahmad R. Quantification of Catechin in Leaves and Stems of Malaysian *Uncaria Gambir* (HUNTER) Roxb. by HPLC-DAD. *Malaysian J Anal Sci*. 2016;20(3):567–72.
14. Nordin NS, Thurairajah N, Rahim ZHA. Antioxidant and Cytoprotective Activities of Piper Betle, Areca Catechu, *Uncaria Gambir* and Betel Quid with and without Calcium Hydroxide. *BMC Complement Altern Med*. 2013;13(1):351.
15. Andasuryani, Purwanto YA, Budiastira IW, Syamsu K. Determination of Catechin Content in *Gambir* Powder from Dried *Gambir* Leaves Quickly Using FT NIR PLS Model. *Int J Adv Sci Eng Inf Tech* 2014; 4(5): 303-307.
16. Saad, MFM, Goh HH, Rajikan R, Yusof TRT, Baharum, SN, Bunawan H. *Uncaria gambir* (W. Hunter) Roxb: From phytochemical composition to pharmacological importance. *Tropical Journal of Pharmaceutical Research*. 2020;19(8):1767-73.
17. Musdja MY, Suryani N, Pitriyah. Anti-inflammatory activity of catechins isolate of *Uncaria gambir* Roxb on carrageenan induced paw edema in wistar male rats. *International Journal of Recent Advances in Multidisciplinary Research*. 2019;6(1):4518-21.
18. Adelina R, Kurniatri AA. Mekanisme Katekin sebagai Obat Antidislipidemia (Uji In Silico). *Buletin Penelitian Kesehatan*. 2018;46(3):147-54.
19. Isnawati A, Adelina R. Studi Docking Molekuler Catechin Gallate, Epicatechin Gallate, Gallocatechin Gallate, dan Epigallocatechin Gallate sebagai Obat Dislipidemia. *Jurnal Kefarmasian Indonesia*. 2015 Feb 28;5(1):25-32.
20. Sivashanmugam T, Muthukrishnan S, Umamaheswari M, Asokkumar K, Subhadra Devi V, Jagannath P, et al. Cholesterol esterase inhibitory activity of flavonoids using in silico and in vitro studies. *Asian Pac J Trop Dis*. 2012;3(2):9.
21. Chen Y, She Y, Shi X, Zhang X, Wang R, Men K. Green tea catechin: does it lower blood cholesterol?. In *IOP Conference Series: Earth and Environmental Science*. 2020(August);559(1):012027.doi:10.1088/1755-1315/559/1/012027.

22. Jeon SY and Imm JY. Lipase Inhibition and Cholesterol-lowering Activities of Laccase-catalyzed Catechin Polymers. *Food Sci. Biotechnol.* 2014;23(5):1703-07. DOI 10.1007/s10068-014-0232-z.
23. Kim A, Chiu A, Barone MK, Avino D, Wang F, Coleman CI, et al. Green tea catechins decrease total and low-density lipoprotein cholesterol: a systematic review and meta-analysis. *Journal of the American Dietetic Association.* 2011;111(11):1720-9.
24. Yunarto N, Elya B, Konadi L. Potensi Fraksi Etil Asetat Ekstrak Daun Gambir(*Uncaria gambir* Roxb.) sebagai Antihiperlipidemia. *Jurnal Kefarmasian Indonesia.* 2015;5(1):1-10.
25. Ar Birru AB. Pengaruh Isolat Katekin Gambir (*Uncaria gambir* Roxb.) terhadap Kadar Kolesterol Total Serum Tikus *Rattus norvegicus* Galur Wistar Jantan dengan Diet Tinggi Lemak (Doctoral dissertation, UNIVERSITAS ANDALAS). 2018.
26. Yu CG, Li RY, Liu ZT, Gao H, Liang H, Liu K. Effects of catechin on blood fat level in experimental atherosclerosis model. *Acta Acad. Med.* 2012;48:324-26.
27. Liu L, Nagai I, Gao Y, Matsushima Y, Kawai Y, Sayama K. Effects of catechins and caffeine on the development of atherosclerosis in mice. *Bioscience, Biotechnology, and Biochemistry.* 2017;81:10. DOI: 10.1080/09168451.2017.1364618.
28. Mawarti H and Ratnawati R. Penghambatan peningkatan kadar kolesterol pada diet tinggi lemak oleh epigallocatechin gallate (EGCG) teh hijau klon Gmb4. *Prosiding Seminas Competitive Advantage.* 2021;1(2).
29. Suzuki T, Kumazoe M, Kim Y, Yamashita S, Nakahara K, Tsukamoto S. Green tea extract containing a highly absorbent catechin prevents diet-induced lipid metabolism disorder. *Sci Rep.* 2013;3:2749. doi: 10.1038/srep02749.
30. Labdia A, Amialib M, Bachirc YN, Merouaned A, Zouambie AD, Koceir EA, et al. Green tea extract attenuates non alcoholic fatty liver disease by decreasing hyperlipidemia and enhancing superoxide dismutase activity in cholesterol-fed rats. *Mediterranean Journal of Nutrition and Metabolism.* 2018;11(3):295-306.
31. Ahmad RS, Butt MS, Sultan MT, Mushtaq Z, Ahmad S, Dewanjee S, et al. Preventive role of green tea catechins from obesity and related disorders especially hypercholesterolemia and hyperglycemia. *Journal of Translational Medicine.* 2015;13:79. doi: 10.1186/s12967-015-0436-x.
32. Hasti S, Muchtar H, Bachtiar A, Uji Aktivitas Hepatoproteksi dan Toksisitas Akut dari ekstrak Gambir Terstandarisasi. *Jurnal Penelitian Farmasi Indonesia.* 2012;1(1):34-38.
33. Sulistyanningrum N, Rustanti L, Alegantina S. Uji Mutagenik Ames untuk Melengkapi Data Keamanan Ekstrak Gambir. *Jurnal Kefarmasian Indonesia.* 2013;2(1):36-45.
34. Yunarto N, Winarno M, Intan PR. Uji Toksisitas Akut dan Subkronis Fraksi Etil Asetat Ekstrak daun Gambir. *Laporan Penelitian, Badan Litbang Kesehatan;* 2016: Jakarta.
35. Zhang QW, Lin LG, Ye WC. Techniques for Extraction and Isolation of Natural Products: A Comprehensive Review [Internet]. *Chinese Medicine.* 2018 [cited 2021 Aug 25];13:20. available from: <https://doi.org/10.1186/s13020-018-0177-x>.
36. Truong DH, Nguyen DH, Ta NTA, Bui AV, Do TH, Nguyen HC. Evaluation of the Use of Different Solvents for Phytochemical Constituents, Antioxidants, and In Vitro Anti-Inflammatory Activities of *Severinia buxifolia*. *Journal of Food Quality.* 2019 [cited 2021 Aug 25];2019:8178294. Available from: <https://doi.org/10.1155/2019/8178294>.
37. Kah Hui C, Majid NI, Mohd Yusof H, Mohd Zainol K, Mohamad H, Mohd Zin Z. Catechin profile and hypolipidemic activity of *Morinda citrifolia* leaf water extract. *Heliyon.* 2020 Jun 28;6(6):e04337. doi: 10.1016/j.heliyon.2020.e04337.
38. Ikeda I. Multifunctional effects of green tea catechins on prevention of the metabolic syndrome. *Asia Pacific Journal of Clinical Nutrition.* 2018;17(1):273-4. 15.
39. Dulloo AG, Seydoux J, Girardier L. Green tea and thermogenesis: interactions between catechin-polyphenols, caffeine and sympathetic activity. *International Journal Obesity Relation Metabolism Disorder.* 2010;24:252-8.
40. Mustofa UE. Effect of green tea and green tea rich with catechin on blood glucose levels, serum lipid profile and liver and kidney functions in diabetic rats. *Jordan Journal of Biological Sciences.* 2014;7(1):7-12.

41. Chen ZY, Ma KY, Liang Y, Peng C, Zuo Y. Role and classification of cholesterol-lowering functional foods. *Journal of Functional Foods*. 2011 Apr 1;3(2):61-9.
42. Zheng XX, Xu YL, Li SH, Liu XX, Hui R, Huang XH. Green tea intake lowers fasting serum total and LDL cholesterol in adults: a meta-analysis of 14 randomized controlled trials. *The American Journal of Clinical Nutrition*. 2011;94(2):601-10.
43. Zheng K, Guo K, Xu J, Liu W, Chen J, Xu C, et al. Study on the interaction between catechin and cholesterol by the density functional theory. *Open Chemistry*. 2020;18(1):357-68.

Subtipe Molekuler Kanker Payudara di RSUD Madiun dan Hubungannya dengan *Grading* Histopatologi

Molecular Subtypes on Breast Cancer in Madiun Regional General Hospital and its Relevance to Histopathological Grading

Dadik Subiyanto,^{1,2} Threeyana Ariyati Kadi,³ Ismaiyah,³ Naufal Abdurrahman,⁴ Yudha Prasetyo Utomo,⁴ Arif Reynaldi Alifiansyah,⁴ dan Ika Fidianingsih^{5*}

¹Departemen Bedah RSUD Madiun, Jln. Dr. Soetomo No. 59, Kecamatan Kartoharjo, Madiun, Jawa Timur, Indonesia

²Dosen Pembimbing Klinik Fakultas Kedokteran Universitas Islam Indonesia, Jln. Kaliurang KM 14,5 Sleman, D.I.Yogyakarta, Indonesia

³Bagian Patologi Anatomi RSUD Madiun, Jln. Dr. Soetomo No. 59, Kecamatan Kartoharjo, Madiun, Jawa Timur, Indonesia

⁴Fakultas Kedokteran Universitas Islam Indonesia, Jln. Kaliurang KM 14,5 Sleman, D.I.Yogyakarta, Indonesia

⁵Departemen Histologi dan Biologi, Fakultas Kedokteran Universitas Islam Indonesia, Jln. Kaliurang KM 14,5 Sleman, D.I.Yogyakarta, Indonesia

*Korespondensi Penulis: ika_fidianingsih@uii.ac.id

Submitted: 14-06-2021, Revised: 16-09-2021, Accepted: 30-09-2021

DOI: <https://doi.org/10.22435/mpk.v3i1i3.4986>

Abstrak

Kanker payudara merupakan penyakit kompleks dengan gambaran molekuler bervariasi dan menunjukkan perilaku tumor, respon terapi, dan prognosis yang berbeda. Rumah Sakit Umum Daerah (RSUD) Madiun mulai meningkatkan layanan untuk pasien kanker payudara sejak tahun 2015 dengan tersedianya pemeriksaan imunohistokimia. Upaya ini dilakukan karena terapi kanker payudara saat ini berpedoman atas pemeriksaan tersebut. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui distribusi berbagai subtipe molekuler kanker payudara di RSUD Madiun dan juga hubungan antar subtipe molekuler dengan *grading* histopatologi. Penelitian ini adalah studi retrospektif dengan desain *cross sectional* yang diambil dari data Laboratorium Patologi Anatomi RS Madiun selama tahun 2015 sampai 2018. Total 281 kasus kanker payudara dilakukan pemeriksaan imunohistokimia *estrogen receptor* (ER), *progesteron receptor* (PR) dan *human epidermal epidermal receptor 2* (HER2) dan total 91 pasien kanker payudara ditambah pemeriksaan Ki-67 kemudian diklasifikasikan menjadi luminal A, luminal B, HER2, dan *triple negative* (TN). Uji statistik yang digunakan adalah uji *Chi Square* dengan taraf kepercayaan 95%. Subtipe molekuler kanker payudara di RS Madiun yang paling banyak adalah luminal B (28,5%) diikuti TN (27,5%), luminal A (22%), dan HER2 (22%). Rata-rata umur pasien kanker payudara adalah 52,8 ±10,57. Tipe histologi dan *grade* kanker payudara terbanyak adalah karsinoma duktal invasif (85,1%) dan *grade* tumor 1 (58,71%). Terdapat hubungan gambaran imunohistokimia baik ER, PR, HER2 dan Ki67 dengan *grading* histopatologi. ER dan PR positif lebih banyak mengalami diferensiasi baik namun HER2 positif dan Ki67 positif lebih banyak mengalami diferensiasi buruk.

Kata kunci: kanker payudara; ER; PR; HER2; Ki67; *grading* histologi

Abstract

Breast cancer is a complex disease with variable molecular characteristics and shows different tumor behavior, therapeutic response, and prognosis. The regional general hospital Madiun has begun to

improve services for breast cancer patients since 2015 with the availability of immunohistochemical examinations. This effort was made because breast cancer therapy is currently guided by these examinations. This study aimed to determine the distribution of various molecular subtypes of breast cancer in Madiun Hospital and also the relationship between molecular subtypes and histopathological grading. This study was a retrospective study with a cross-sectional design taken from the Anatomical Pathology Laboratory of Madiun Hospital data from 2015 to 2018. A total of 281 breast cancer cases were examined for immunohistochemical of estrogen receptor (ER), progesterone receptor (PR), and human epidermal receptor 2 (HER2), and a total of 91 breast cancer patients plus Ki-67 examination were then classified into luminal A, luminal B, HER2 and triple-negative (TN). The statistical test used was the Chi-Square test with a 95% confidence level. The most common molecular subtypes of breast cancer in Madiun Hospital were luminal B (28,5%) followed by TN (27,5%), luminal A (22%), and HER2 (22%). The mean age of breast cancer patients was 52.8 ± 10.57 . The most common histological types and grades of breast cancer were invasive ductal carcinoma (85.1%) and tumor grade 1 (58.71%). There was a correlation between the immunohistochemical features of ER, PR, HER2, and Ki67 with histopathological grading. Positive ER and PR were more well differentiated but e HER2 positive and Ki67 were more poorly differentiated.

Keywords: breast cancer; ER; PR; HER2; Ki67; histopathological grading

PENDAHULUAN

Kanker merupakan penyakit kronis yang memerlukan biaya tinggi, sementara kejadiannya terus meningkat. Data Riset Kesehatan Dasar (Riskesdas) tahun 2018 menunjukkan kejadian kanker di Indonesia meningkat menjadi 1,8 permil dibanding tahun 2013 yaitu 1,4 permil.¹ Kanker yang paling dominan pada wanita adalah kanker payudara (43,3%) dan merupakan penyebab kematian tertinggi akibat kanker (12,9%) di dunia.² Begitu juga di Indonesia, kanker payudara merupakan kanker tersering dan menyebabkan kematian nomor dua setelah kanker paru. Jumlah kasus baru kanker payudara di Indonesia mencapai 65.858 orang dengan jumlah kematian sebanyak 22.430 orang pada tahun 2020.³ Pemerintah telah membentuk tim penanggulangan kanker sejak tahun 2014. Tim bertugas mengupayakan penanggulan kanker, termasuk pencegahan dengan meningkatkan kesadaran masyarakat, dan juga meningkatkan akses layanan pada penderita kanker.⁴

Rumah Sakit Umum Daerah (RSUD) Madiun merupakan rumah sakit umum daerah pemerintah kelas B dan menjadi rumah sakit rujukan regional Jawa timur bagian barat. Rumah sakit mulai meningkatkan layanan untuk pasien kanker payudara sejak tahun 2015 yaitu telah

tersedianya pemeriksaan imunohistokimia estrogen reseptor (ER), progesteron reseptor (PR), dan *human epidermal receptor 2* (HER2), serta mulai tahun 2017 ditambah pemeriksaan imunohistokimia untuk Ki67. Upaya ini dilakukan karena terapi kanker payudara saat ini berpedoman atas pemeriksaan tersebut. Tidak seperti di negara dengan penghasilan tinggi dimana tingkat kematian menurun, di negara dengan penghasilan rendah tingkat kematiannya masih meningkat.²

Kanker payudara merupakan penyakit kompleks dengan mekanisme molekuler, gambaran patologi, dan biologi yang beragam. Perbedaan gambaran biologi ini menunjukkan perilaku tumor, respon terapi, dan prognosis yang berbeda. Hal ini ditandai dengan adanya berbagai macam karakteristik kanker payudara yang berkaitan dengan ekspresi beberapa molekul seperti ER, PR, HER2 dan Ki67.⁵ Berdasarkan ekspresi molekul tersebut, kanker payudara dapat dibagi menjadi empat sub tipe, yaitu: luminal A, luminal B, HER2, dan *triple negative* atau basal.⁶ Pasien kanker payudara yang memiliki ekspresi ER/PR positif, HER2 negatif dengan ekspresi rendah Ki67 atau tipe luminal A menunjukkan prognosis paling baik, diikuti luminal B (ekspresi ER/PR positif, HER2 negatif namun tinggi Ki67),

ekspresi HER2 positif namun ER/PR negatif, dan prognosis paling buruk adalah *triple negative*.⁷ Penentuan status hormonal yaitu ekspresi ER/PR akan menentukan terapi yang akan digunakan. Pasien kanker payudara dengan stadium lanjut dan diketahui status hormonalnya kemudian diberikan neoajuvan hormonal terapi sebelum pembedahan menunjukkan *overall survival* yang lebih baik.⁸ Pemeriksaan imunohistokimia merupakan bagian dari faktor prognosis dan prediktif dan bermanfaat karena dapat merencanakan intervensi selain dari terapi bedah dan memprediksi hasil terapi serta prognosis.⁹

Adanya pemeriksaan imunohistokimia di daerah diharapkan akan mempercepat diketahuinya diagnosis molekuler kanker payudara, sehingga terapi lebih sesuai. Keterlambatan diagnosis molekuler karena layanan yang kurang dimana pasien mesti dirujuk ke rumah sakit lain karena fasilitas yang tidak ada, akan menyebabkan penundaan terapi. Penundaan terapi menyebabkan pasien datang kembali pada stadium yang lebih lanjut sehingga prognosis pasien menjadi lebih buruk.¹⁰ Sebanyak 70% penderita kanker di Indonesia memeriksakan diri dalam keadaan stadium lanjut, dan menjadi permasalahan terapi di Indonesia.⁴ Pada banyak kasus kanker dengan stadium lanjut, terapi yang bisa diberikan hanya terapi paliatif saja yang bertujuan untuk menunjang kehidupan pasien, bukan menyembuhkan. Pada stadium III, angka harapan hidup lima tahun sebesar 57%. Sedangkan pada stadium IV, angka harapan hidup lima tahun sebesar 20%.¹¹

Gambaran imunohistologi pasien kanker payudara tampak bervariasi pada antar daerah. Di Rumah Sakit Cipto Mangunkusoma Jakarta, pada tahun 2015 menunjukkan paling banyak adalah tipe luminal B (43,9%), diikuti HER2 (14,6%), luminal A (14,0%), dan basal-like (11,3%).¹² Sedangkan di Rumah Sakit Sanglah Denpasar, pada tahun 2012 menunjukkan terbanyak adalah tipe luminal A. Subtipe luminal A/subtipe *basal-like/triple negative* (37,4%), diikuti HER-2 positif (15,6%) dan paling sedikit luminal B (9,5%).¹³ Subtipe molekuler kanker payudara bisa jadi berbeda bahkan pada

sesama orang Asia. Proporsi tipe luminal A lebih banyak pada orang Cina dan Jepang dibanding orang Filipina dan Korea, Sebaliknya orang Filipina mempunyai proporsi tinggi tipe HER-2 positif (45,6%).¹⁴

Adanya data pemeriksaan imunohistokimia pasien kanker payudara di RSUD Madiun dan dihubungkan dengan data pemeriksaan lain seperti *grade* histopatologi diharapkan dapat menambah data nasional tentang kondisi pasien kanker payudara di berbagai daerah di Indonesia serta dapat menjadi pertimbangan untuk penyediaan obat kemoterapi yang sesuai. Tujuan penelitian ini adalah mengetahui profil ekspresi ER, PR, HER2 dan Ki-67 pada pasien kanker payudara di RSUD Madiun pada tahun 2015 sampai dengan tahun 2018.

METODE

Penelitian ini merupakan penelitian observasional dengan desain *cross sectional* berasal dari rekam medik RSUD Madiun. Subjek penelitian adalah semua pasien yang yang diperoleh dari data rekam medik Laboratorium Patologi Anatomi RSUD Madiun sebagai kanker payudara (bukan merupakan neoplasma jinak) pada tahun 2015, 2016, 2017, dan 2018 (*total sampling*).

Pemeriksaan histopatologi nodul payudara dilakukan di Laboratorium Patologi Anatomi RSUD Madiun dengan pewarnaan Hematoksilin-Eosin dan dibaca langsung oleh dua orang dokter Patologi Anatomi RSUD Madiun. Preparat dengan pewarnaan ini dibuat untuk mengetahui tipe kanker payudara dan tingkat diferensiasinya (*grading* histologi). *Grading* histologi dinilai berdasar *Nottingham Grading System (NGS)* modifikasi dari *Bloom-Richardson system*, yaitu 1) penilaian berdasar formasi tubular >75% bernilai 1, 10-75% bernilai 2, <10% bernilai 3; 2) pleomorfik nukleus yaitu nukleus dengan variasi bentuk dan ukuran yang minimal, sedang dan sangat bervariasi berturut-turut dinilai 1,2, dan 3; 3) hitung sel yang mengalami mitosis. *Final grade* adalah apabila skor antara 3-5 merupakan *grade* 1, skor 6-7 adalah *grade* 2 dan skor 8-9 adalah *grade* 3.

Pemeriksaan imunohistokimia terdiri atas ekspresi estrogen reseptor (ER), progesteron reseptor (PR), HER2 dan Ki67 (mulai tahun 2017). Estrogen reseptor dan progesteron positif apabila tercatat kuat coklat berdasarkan kriteria *Allred score* pada inti sel lebih dari 10%. *Human epidermal epidermal receptor 2* positif apabila membran sel komplit tercatat kuat coklat dan diamati lebih dari 30%. Ekspresi Ki67 positif dikelompokkan menjadi 3 yaitu ringan apabila tercatat kuat pada inti sel sebanyak minimal 10%, moderat apabila tercatat kuat sebanyak 20-40% dan berat apabila tercatat kuat >40%. Namun untuk menentukan hubungan dengan *grading* histologi digunakan positif apabila >20%.^{15, 16} Selanjutnya hasil imunohistokimia ini untuk menentukan kelompok yaitu subtipe luminal A (ER+/PR+/HER2-/Ki67<20%), luminal B (ER+/PR+/HER2-/Ki67≥20%), HER2+ (ER-/PR-/HER2+), dan *triple negative* (TN) adalah ER-/PR-/HER2-.¹⁶

Data karakteristik seperti alamat atau asal, tipe histopatologi, ditampilkan berdasar jumlah dan frekuensi. Data numerik hanya umur ditampilkan rata-rata dan SD. Hubungan antar variabel dianalisis menggunakan uji *Chi Square*, dengan tingkat kepercayaan 95%. Penelitian sudah mendapat izin dari Komite Etik Fakultas Kedokteran Universitas Islam Indonesia dengan Nomor 01/C/Amandemen//I/2020 dan juga komisi etik dari RSUD Madiun.

HASIL

Total pasien kanker payudara yang masuk ke Laboratorium Patologi Anatomi dari tahun 2015 sampai dengan 2018 adalah 281 kasus. Jumlah nodul payudara pasien yang diperiksa ke bagian Patologi Anatomi tampak mengalami penurunan dari tahun 2015 sampai 2017 yaitu berturut-turut 80 orang, 68 orang, dan 65 orang di tahun 2017 kemudian sedikit meningkat pada tahun 2018 (68 orang). Umumnya pasien berasal dari daerah Madiun sebanyak 165 orang (58,7%) dan sekitarnya, terbanyak berikutnya adalah Magetan, Ngawi, dan Ponorogo adalah daerah sebelah barat yang berbatasan dengan Madiun

yaitu berturut-turut sejumlah 75, 16, dan 10 orang. Asal daerah lain yaitu, Nganjuk, Mojokerto, Pacitan, Malang, Banyuwangi, Trenggalek, dan Bojonegoro. Empat orang diluar dari Jawa Timur yaitu Wonogiri dan tiga orang dari luar pulau Jawa.

Tabel 1. Karakteristik Pasien Kanker Payudara RSUD Madiun (2015-2018)

Variabel	Jumlah Pasien (%) N Total = 281
Rata-rata Umur (SD)	52,8 ±10,57 (22-80 tahun)
<i>Grade</i>	
1 (diferensiasi baik)	165 (58,7%)
2 (diferensiasi sedang)	26 (9,3%)
3 (diferensiasi buruk)	85 (30,2%)
Tidak ditentukan	5 (1,8%)
Status estrogen receptor	
Positif	161 (57,3%)
Negatif	120 (42,7%)
Status progesteron receptor	
Positif	156 (55,2%)
Negatif	126 (44,8%)
HER2 Status	
Positif 1	139 (49,5%)
Positif 2	28 (10%)
Positif 3	114 (40,6%)
<i>Triple negative</i>	
ER-/PR-/HER2-	45 (16%)
Ki67 (N=92, sejak 2017)	
<10%	6 (6,5%)
10-19%	31 (33,7%)
20-39%	23 (25%)
>40%	30 (32,6%)
Tidak ditentukan	2 (2,2%)

Rata-rata umur pasien adalah 52,8 tahun dengan yang paling muda umur 22 tahun dan yang paling tua berumur 80 tahun. Berdasar *grading* histopatologi paling banyak masih mempunyai gambaran diferensiasi baik (*grade* 1). Namun, kelompok kedua berdiferensiasi buruk cukup tinggi yaitu 30,2%. Ekspresi ER dan PR lebih banyak yang positif, sedangkan ekspresi HER2 positif sebanyak 40,6%. Ekspresi Ki67 positif (>10%) juga dominan yaitu sebanyak 91,3% (Tabel 1). Tipe histopatologi terbanyak adalah karsinoma duktal invasif (Tabel 2).

Tabel 2. Gambaran Histopatologi Kanker Payudara RSUD Madiun (2015-2018)

Tipe histopatologi	Frekuensi	Persen (%)
Karsinoma duktal invasif	239	85,1
Karsinoma duktal dan lobular invasif	14	5,0
Karsinoma lobular invasif	2	0,7
Karsinoma papilar invasif	3	1,1
Karsinoma musinosus	2	0,7
Karsinoma medullar	2	0,7
Karsinoma duktal invasif & page's disease	1	0,4
Karsinoma lobular	5	1,8
Karsinoma papiler intracystic	1	0,4
Ductal carsinoma in situ	6	2,1
Inflammatory ca pilloides tumor	1	0,4
NA	5	1,8
Jumlah	281	100,0

Tabel 3. Hubungan antara Subtipe Molekuler Kanker Payudara di RS Madiun dengan Usia dan Grading Histopatologi (2017-2018)

	Total	Luminal A	Luminal B	HER2	Triple negatif	p
Total	91 (100%)	20 (22%)	26 (28,5%)	20 (22%)	25 (27,5%)	
Umur						
≤ 50	42 (46,2%)	9 (45%)	18 (69,2%)	6 (30%)	9 (36%)	0,033
>50	49 (53,8%)	11 (55%)	8 (30,8%)	14 (70%)	16 (64%)	
Grade						
1	57 (62,6%)	16 (80%)	14 (53,8%)	8 (40%)	19 (76%)	0,021
2&3	34 (37,4%)	4 (20%)	12 (46,2%)	12 (60%)	6 (24%)	

Tipe molekuler pasien kanker payudara mulai pertengahan tahun 2017 sampai dengan 2018 dengan jumlah pasien 91 orang terbanyak adalah tipe luminal B, diikuti TN, serta luminal A dan HER2 sama banyak. Ada hubungan antara umur dengan subtipe molekuler, yaitu pasien kanker payudara usia kurang 50 tahun lebih banyak merupakan tipe luminal B, sedangkan yang >50 tahun lebih banyak menunjukkan tipe Luminal A, HER2 dan TN. Pasien dengan tipe

luminal A, B dan TN menunjukkan gambaran histopatologi berdiferensiasi baik, namun kelompok HER2 lebih banyak menunjukkan diferensiasi buruk (Tabel 3). Tidak ada hubungan umur dengan status *grading* histopatologi. Pasien dengan ER dan PR positif lebih banyak menunjukkan diferensiasi yang baik dibanding yang negatif (signifikan). Sebaliknya yang HER2 positif dan Ki67 lebih banyak mengalami diferensiasi buruk (Tabel 4).

Tabel 4. Hubungan antara Grading Histopatologi Kanker Payudara di RS Madiun dengan Usia dan Status Imunohistokimia

	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Nilai p
Umur				
≤50	80 (48,8%)	9 (34,6%)	36 (42,4%)	p=0,318
>50	84 (51,2%)	17 (65,4%)	49 (57,6%)	
ER				
Negatif	57 (34,5%)	14 (53,8%)	49 (57,6%)	p=0,001
Positif	108 (65,5%)	12 (46,2%)	36 (42,2%)	
PR				
Negatif	65 (39,4%)	16 (61,5%)	45 (52,9%)	p=0,029
Positif	100 (60,6%)	10 (38,5%)	40 (47,1%)	
HER2				
Negatif	117 (70,90%)	12 (46,2%)	36 (42,4%)	p=0,000
Positif	48 (29,1%)	14 (53,8%)	49 (57,6%)	
KI67				
Negatif (<20%)	30 (53,6%)	2 (20%)	5 (20,8%)	p=0,009
Positif (>20%)	26 (46,4%)	8 (80%)	19 (79,2%)	

PEMBAHASAN

Usia merupakan salah satu faktor risiko terjadinya kanker, karena meningkatnya paparan jejas dan mutasi, serta imunitas yang menurun pada orang tua.¹⁷ Di RS Madiun rata-rata penderita adalah usia 52,8 tahun, terbanyak rentang usia 45-55 tahun. Hampir serupa dengan rata-rata pasien kanker payudara di Semarang yaitu 49,5 tahun.¹⁸ Demikian juga data di RS Sanglah Denpasar dan RSUDAM Bandar Lampung menunjukkan usia paling banyak adalah pada kelompok 40-50 tahun sebesar 45,2% dan 42,9%.^{19,20} Di RS Onkologi Surabaya sebanyak 62,68% pasien kanker payudara merupakan usia antara 41-60 tahun.²¹ Di Asia, gambaran usia terdiagnosis kanker menunjukkan lebih muda di negara dengan penghasilan rendah dibanding negara dengan pendapatan tinggi. Hal ini seiring dengan peningkatan pengetahuan dan kesadaran akan bahaya kanker payudara dan layanan *screening* yang lebih baik. Di Jepang usia terdiagnosis kanker payudara meningkat seiring dengan kemajuan negara.²² Meskipun demikian perlu menjadi perhatian bahwa pasien kanker payudara dengan usia di bawah 40 tahun dan lebih dari 80 tahun umumnya mempunyai prognosis lebih

buruk.²³

Tipe histopatologi terbanyak di RS Madiun adalah karsinoma duktal invasif, dan hal yang sama juga ditemukan di RS Arifin Ahmad, Riau; RSCM, Jakarta; dan RS Kariadi, Semarang.^{12,18,24} Secara global subtype histologi ini adalah yang paling umum yaitu sampai 75% dari semua karsinoma invasif. Tipe ini memiliki cakupan morfologi yang bervariasi begitu juga perilaku klinis.²⁵ Sedangkan berdasar *grading* histologi pasien kanker payudara di RS Madiun yang terbanyak adalah *grade* 1. Hal ini adalah petanda baik, karena pasien kanker payudara yang mempunyai gambaran histopatologi *grade* 1 mempunyai prognosis yang lebih baik dibanding *grade* 3 yang kemampuan sel dalam berdiferensiasi buruk.²⁶ Kondisi ini berbeda dengan RS Arifin Achmad, RSUP M.Djamil dan RSCM dimana terbanyak adalah *grade* 2 dan RSUP Sarjito yang terbanyak adalah *grade* 3.^{12,27,28}

Frekuensi tipe molekuler pasien kanker payudara di RS Madiun terbanyak adalah luminal B, diikuti TN, luminal A dan HER2 sama banyak. Tipe Luminal B terbanyak juga ditemukan di RS Arifin Ahmad Pekanbaru dan

RSCM Jakarta.^{12,24} Namun, tipe luminal A secara umum di dunia merupakan yang terbanyak.²⁹ Di Indonesia, tipe luminal A terbanyak ditemukan di RS Sarjito Yogyakarta, RS Hasan Sadikin Bandung, dan RS Adam Malik Medan.^{28,30,31} Di RS Sanglah Denpasar frekuensi tipe luminal A sama banyak dengan *triple negative*.¹³ Tidak seperti pada pasien dengan tipe Luminal A yang mempunyai gambaran faktor risiko seperti usia lebih tua untuk kehamilan pertama, indeks masa tubuh lebih tinggi, paritas lebih rendah, kurang menyusui dengan frekuensi yang lebih sering,³² pada tipe luminal B, modifikasi gaya hidup seperti aktivitas fisik maupun faktor reproduksi kurang berhubungan dengan risiko terjadi kanker payudara tipe luminal B³³. Hal ini juga dikaitkan bahwa pasien dengan luminal B umumnya mempunyai prognosis yang lebih buruk dibanding luminal A. Secara global, prognosis paling baik adalah luminal A diikuti Luminal B, dan selanjutnya HER2 dan TN^{30,34,35}. Pada penelitian ini, tipe luminal B juga menunjukkan lebih banyak *grading* histologi yang baik (berdiferensiasi baik), meskipun tidak sebanyak pasien dengan tipe luminal A.

Meskipun data selama 4 tahun kelompok TN (Tabel 2) menunjukkan jumlah lebih sedikit dibanding pasien dengan ekspresi *hormonal receptor*, namun data 2 tahun berdasar konsensus St Gallen 2013 menunjukkan jumlah terbanyak kedua. Hal ini perlu menjadi perhatian mengingat tipe ini menunjukkan gambaran klinikopatologi yang buruk, ukuran tumor yang lebih besar, metastasis, *grading* histopatologi dan prognosis yang buruk.³⁶ Tipe ini dihubungkan dengan ras Afrika Amerika, status kelaparan, usia muda saat terdiagnosis, riwayat keluarga dengan kanker payudara, dan mutasi gen BRCA1. Data di RS Sarjito pasien kanker payudara TN menunjukkan adanya metastasis ke limfonodi sebanyak 70% dan *grading* histologi sedang tinggi sampai 95%. Tipe ini tidak responsif dengan terapi endokrin atau target terapi.³⁷

Terdapat hubungan yang signifikan antara ekspresi imunohistokimia dan *grading* histopatologi. Pasien kanker payudara dengan ER dan PR yang positif cenderung mempunyai

gambaran diferensiasi yang baik, sebaliknya pasien kanker payudara dengan ekspresi HER2 dan Ki67 yang positif cenderung mempunyai gambaran diferensiasi buruk. Studi di Iran untuk ekspresi ER dan PR menunjukkan hal serupa.³⁸ Meskipun terdapat pasien dengan ER dan PR positif mengalami relaps dan resisten dengan terapi endokrin, namun sebagian besar pasien dengan ekspresi ER atau PR positif yang mendapat terapi endokrin, dapat menurunkan ekspresi ER, PR, dan mempunyai prognosis yang baik.³⁹

Human epidermal growth factor receptor-2 (HER-2) dikenal juga sebagai ErbB2 adalah onkoprotein transmembran yang merupakan kelompok *epidermal growth factor receptors* (EGFRs) berfungsi untuk mengatur pertumbuhan, proliferasi, angiogenesis, dan diferensiasi sel. Studi di China juga menunjukkan ada hubungan antara HER2 dan *grade* kanker payudara. *Human epidermal epidermal receptor 2* positif berhubungan dengan metastasis ke limfonodi, gambaran invasi sel kanker. *Human epidermal epidermal receptor 2* positif merupakan faktor independen untuk ketahanan hidup dan bebas penyakit pasien kanker payudara. Ekspresi HER2 ini dapat menjadi indeks penting untuk mengevaluasi kanker payudara karena dapat memprediksi prognosis kanker payudara.⁴⁰

Studi di Turki menunjukkan bahwa Ki67 positif berhubungan dengan *grade* tumor, ukuran tumor, metastasis ke limfonodi, dan *diseases free survival* yang lebih buruk.⁴¹ Ki67 merupakan protein penanda siklus sel yang menunjukkan terjadinya proliferasi sel dan tingkat proliferasi yang tinggi berhubungan dengan penurunan tingkat diferensiasi. Pada laporan ini hubungan Ki67 dengan *grading* menggunakan batasan positif >20%. Penentuan *cut off* positif Ki67 sebagai marker prediksi kanker payudara masih berkembang. Pada tahun 2009 konsensus St. Gallen menentukan stratifikasi Ki67 derajat rendah jika <15% dan proliferasi derajat tinggi jika >30%. Studi yang lain melaporkan level Ki67 diatas 10%-14% dan diatas 20% berdasar St Gallen 2013 sebagai risiko yang tinggi untuk mengidentifikasi pasien yang berpotensi untuk

diterapi dengan kemoterapi atau terapi endokrin.²⁹

KESIMPULAN

Tipe molekuler tersering pasien kanker payudara di RS Madiun adalah tipe luminal B dan yang paling jarang adalah Luminal A dan HER2 yang sama banyak. Terdapat hubungan *grading* histologi dengan gambaran imunohistokimia yaitu *grading* histologi yang baik berhubungan dengan ekspresi ER dan PR, sedangkan *grading* histologi yang buruk berhubungan ekspresi HER2 dan Ki67 positif.

SARAN

Data RSUD Madiun menunjukkan tipe molekuler terbanyak adalah yang berisiko prognosis buruk. Oleh karena itu, peningkatan pengetahuan masyarakat tentang deteksi dini, cara pencegahan, dan kesadaran untuk melakukan pemeriksaan dengan segera terhadap kanker payudara harus terus dilaksanakan. Hal ini mengingat dampak yang lebih buruk apabila pasien datang pada stadium lanjut. Penelitian lebih lanjut mengenai prognosis dan keberhasilan terapi di RSUD Madiun juga perlu dilakukan sehingga terdapat evaluasi untuk meningkatkan prognosis kanker payudara.

UCAPAN TERIMA KASIH

Peneliti mengucapkan terima kasih kepada Fakultas Kedokteran UII Yogyakarta yang telah membiayai penelitian ini. Peneliti juga mengucapkan terimakasih kepada saudara Indra, staf rekam medik dan staf laboratorium Patologi Anatomi RSUD Madiun yang telah membantu data penelitian ini.

DAFTAR PUSTAKA

1. Kementerian Kesehatan Republik Indonesia. Hasil utama RISKESDAS 2018. Jakarta: Kementerian Kesehatan Republik Indonesia; 2018.
2. Torre LA, Siegel RL, Ward EM, Jemal A. Global Cancer Incidence and Mortality Rates and Trends - An update. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2016;25:16–27.
3. GLOBOCAN. 360 Indonesia Fact Sheet. 2020 Available at <https://www.google.com/url?sa=t&rct=j&q=&esrc=s&source=web&cd=&cad=rja&uact=8&ved=2ahUKEwig>

5 p 6 5 1 9 7 t A h X n 9 n M B H c w U B Z Y Q FjAAegQIBBAC&url =https%3A%2F%2Fgco.iarc.fr%2Ftoday% 2Fdata%2 Ffactsheets% 2Fpopulations% 2F360- indonesia-fact-sheets.pdf&usg= AOvVaw2CxCbX3oRrh0R.

4. Departemen Kesehatan. Info Datin Bulan Peduli Kanker Payudara 2016. 2016. Available at http://www.depkes.go.id/resources/download/pusdatin/infodatin/InfoDatin Bulan Peduli Kanker Payudara_2016.pdf.
5. Khambri D, Harahap WA, Yanwiraswati, Haryono SJ, Jamsari. Pentingnya Pemeriksaan Androgen Reseptor (ar) terhadap Penderita Karsinoma Payudara di Sumatera Barat. *BioTrends* 2015;6:39–45.
6. Soediro R, Nugroho RS, Gondhowiardjo SA, Poetiray EDC. Karakteristik Subtipe Kanker Payudara Berdasarkan Status Hormonal dan Karakteristik Subtipe Kanker Payudara Berdasarkan Status Hormonal dan Her-2. *Radioter dan Onkol Indones*. 2010;1:43–47.
7. Dai X, Li T, Bai Z, Yang Y, Liu X, Zhan J, et al. Breast Cancer Intrinsic Subtype Classification, Clinical Use and Future Trends. *Am. J. Cancer Res*. 2015;5:2929–43.
8. Karsono R, Purwanto DJ, Haryono SJ, Karsono B, Sari L, Pratiwi Y, et al. Preoperative Neoadjuvant Hormonal Therapy and Neoadjuvant Chemotherapy for Stage 3B and 4 Breast Cancer Patients in Dharmais Hospital-National Cancer Center, Indonesia: A Cohort Study. *Rumah Sakit Kanker Dharmais*; 2018 Available at <https://doi.org/10.33371/IJOC.V0I0.624> (accessed on 31 Dec 2020).
9. Ramli M. Update Breast Cancer Management. *Maj Kedokt Andalas*. 2015;38:28–53.
10. Unger-Saldaña K. Challenges to the Early Diagnosis and Treatment of Breast Cancer in Developing Countries. *World J Clin Oncol*. 2014;5:465.
11. Suparman E, Peran Estrogen dan Progesteron terhadap Kanker Payudara. *J Biomedik*. 2014;6:141–48.
12. Rustamadji P, Marisca S. Karakteristik Histopatologi dan imunofenotipik Kanker Payudara di RSCM Jakarta. *Medicinus* 2017;6:66–72.
13. Wiguna N, Manuaba I. Karakteristik Pemeriksaan Imunohistokimia pada Pasien Kanker Payudara di RSUP Sanglah Periode 2003-2012. *J Med*

- Udayana. 2014;3:1–13.
14. Chuang E, Christos P, Flam A, McCarville K, Forst M, Shin S, et al. Breast Cancer Subtypes in Asian-Americans Differ according to Asian Ethnic group. *J Immigr Minor Heal*. 2012;14:754–58.
 15. Fulawka L, Halon A. Highlights the Most Significant Events & Trends in the Past Year of Cyberthreat Activity . *Indian J Pathol Microbiol*. 2017;60:177–84.
 16. Goldhirsch A, Winer EP, Coates AS, Gelber RD, Thürlimann B, Panel HS. Personalizing the Treatment of Women with Early Breast Cancer : Highlights of the St Gallen International Expert Consensus on the Primary Therapy of Early Breast Cancer 2013. *Ann of Oncology*. 2013;24:2206–23.
 17. Tariq R, Huma S, Butt MZ, Amin F. Risk factors and prevalence of breast cancer - A review. *J Pak Med Assoc* 2013;63:1075–78.
 18. Pasaribu ET, Issakh B, Maritska Z. Trend Kanker Payudara di Semarang: Analisis Tipe Histologi dan Molekuler. *J Kedokt dan Kesehat Publ Ilm Fak Kedokteran Univ Sriwijaya*. 2018;5:108–13.
 19. Hartaningsih NMD, Sudarsa IW. Kanker Payudara pada Wanita Usia Muda di Bagian Bedah Onkologi RSUP Sanglah Denpasar. *J Med Udayana*. 2014;3:1–13.
 20. Nanto SS, Muhartono, Wulan AJ. Peran Estrogen Receptor (ER), Progesteron Receptor (PR), dan Human Epidermal Growth Factor Receptor 2 (HER-2) untuk Memprediksi Stadium Klinis Kanker Payudara The Role of Estrogen Receptor (ER), Progesterone Receptor (PR), And HER2 untuk mempredisi stadiu. *J Agromed Unila*. 2017;4:256–59.
 21. Lumintang LM, Susanto A, Gadri R, Djatmiko A. Profil pasien kanker payudara di RS Onkologi Surabaya, 2014. *Indones J Cancer*. 2015;9:105–10.
 22. Fan L, Goss PE, Strasser-Weippl K. Current Status and Future Projections of Breast Cancer in Asia. *Breast Care*. 2015;10:372–78.
 23. Brandt J, Garne PP, Tengrup I, Manjer J. Age at Diagnosis in Relation to Survival Following Breast Cancer: A Cohort Study. *World J Surg Oncol*. 2015;13:1–11.
 24. Syukri NA, Fidiawati WA, Tripriadi ES. Profil Pemeriksaan Indeks Proliferatif KI67 pada Penderita Kanker Payudara di RSUAD Arifin Achmad. *JOM FK*. 2016;3:1–13.
 25. Nascimento RG do, Otoni KM. Histological and Molecular Classification of Breast Cancer: What Do We Know?. *Mastology*. 2020;30:1–8.
 26. Rakha EA, Reis-filho JS, Baehner F, Dabbs DJ, Decker T, Eusebi V. Breast Cancer Prognostic Classification in the Molecular Era : the Role of Histological Grade. *Breast Cancer Res*. 2010;12(4):207.
 27. Suarfi A, Anggraini D, Nurwiyeni. Gambaran Histopatologi Tumor Ganas Payudara di Laboratorium Patologi Anatomi RSUP M. *Heme Health and Medical Journal*. 2019;1(1):7–14.
 28. Setyawati Y, Rahmawati Y, Widodo I, Ghozali A, Purnomosari D. The Association between Molecular Subtypes of Breast Cancer with Histological Grade and Lymph Node Metastases in Indonesian Woman. *Asian Pac J Cancer Prev*. 2018;19:1263–68.
 29. Fragomeni SM, Andrew Sciallis, Jeruss JS. Molecular Subtypes and Local-Regional Control of Breast Cancer Simona. *Surg Oncol Clin N Am*. 2018;27:95–120.
 30. Arnetha TS, Hernowo BS, Adha MJ, Rezano A. Relationship between Molecular Subtypes and Overall Survival of Breast Cancer in Bandung. *Biomed Pharmacol J*. 2020;13:1543–48.
 31. Furqan M, Pohan PU. Relationship of Histopathology Grading with Molecular Subtypes of Breast Cancer Patients in Haji Adam Malik General Hospital 2016-2018. *Scr SCORE Sci Med J*. 2020;2:28–37.
 32. Abubakar M, Sung H, Ber D, Guida J, Tang TS, Pfeiffer RM, et al. Breast Cancer Risk Factors, Survival and Recurrence, and tumor Molecular Subtype : Analysis of 3012 Women from an Indigenous Asian Population. *Breast Cancer Res*. 2018;20:1–14.
 33. Park B, Choi J, Sung HK, Ahn C. Attribution to Heterogeneous Risk Factors for Breast Cancer Subtypes Based on Hormone Receptor and Human Epidermal Growth Factor 2 Receptor Expression in Korea. *Medicine (Baltimore)*. 2016;95:1–8.
 34. Fallahpour S, Navaneelan T, De P, Borgo A. Breast Cancer Survival by Molecular Subtype: a Population-Based Analysis of Cancer Registry

- Data. *C Open*. 2017;5:E734–39.
35. Hennigs A, Riedel F, Gondos A, Sinn P, Schirmacher P, Marmé F, et al. Prognosis of Breast Cancer Molecular Subtypes in Routine Clinical Care : A Large Prospective Cohort Study. *BMC Cancer*. 2016;16:1–9.
 36. Yeh J, Chun J, Schwartz S, Wang A, Kern E, Guth AA, et al. Clinical Characteristics in Patients with Triple Negative Breast Cancer. *Int J Breast Cancer*. 2017;ID 1796145.
 37. Wahba HA, El-hadaad HA. Current Approaches in Treatment of Triple-Negative Breast Cancer Treatment Modalities of TNBC. *Cancer Biol Med*. 2015;12:106–16.
 38. Sheikhpour E, Taghipour S. The Differences of Age, Tumor Grade, and Her2 Amplification in Estrogen and Progesterone Receptor Status in Patients with Breast Cancer. *Int J Cancer Manag*. 2018;11:8–11.
 39. Lim E, Tarulli G, Portman N, Hickey TE, Tilley WD, Palmieri C. Pushing Estrogen Receptor Around in Breast Cancer. *Endocr Relat Cancer*. 2016;23:T227–41.
 40. Tong ZJ, Shi NY, Zhang ZJ, Yuan XD, Hong XM. Expression and Prognostic Value of HER-2/neu in Primary Breast Cancer with Sentinel Lymph Node Metastasis. *Biosci Rep*. 2017;37:1–10.
 41. Kanyilmaz G, Benli Yavuz B, Aktan M, Karaagac M, Uyar M, Findik S. Prognostic Importance of Ki-67 in Breast Cancer and Its Relationship with Other Prognostic Factors. *Eur J Breast Heal*. 2019;15:256–61.
 42. Inwald E, Klinkhammer-Schalke M, Hofstadter F, Zeman F, Koller M, Gerstenhauer M, et al. Ki-67 is a Prognostic Parameter in Breast Cancer Patients : Results of a Large Population-Based Cohort of a Cancer Registry. *Breast Cancer Res Treat*. 2013;139:539–52.

The Relationship of Delayed Appendectomy to the Incidence of Surgical Site Infection (SSI) in Acute Appendicitis Patients: a Narrative Review

Hubungan Penundaan Apendektomi dengan Kejadian Surgical Site Infection (SSI) pada Pasien Apendisitis Akut: Tinjauan Naratif

Wahyuning Ati Ashari¹, Enny Suswati,^{2*} dan Erfan Efendi³

¹Faculty of Medicine, University of Jember, Jln. Kalimantan 37 Kampus Bumi Tega Boto Jember Jawa Timur, Indonesia

²Departement of Microbiology Faculty of Medicine, University of Jember, Jln. Kalimantan 37 Kampus Bumi Tega Boto Jember Jawa Timur, Indonesia

³Departement of Biochemistry Faculty of Medicine, University of Jember, Jln. Kalimantan 37 Kampus Bumi Tega Boto Jember Jawa Timur, Indonesia

*Correspondency: ennysuswati.fk@unej.ac.id

Submitted: 13-04-2021, *Revised:* 17-09-2020, *Accepted:* 30-09-2021

DOI: <https://doi.org/10.22435/mpk.v3i13.4775>

Abstract

Acute appendicitis is one of the most common causes of surgery worldwide. Appendectomy is a skeptical surgical intervention associated with the risk of Surgical Site Infection (SSI). The purpose of this analysis was to describe the relationship between delayed appendectomy in acute appendicitis and the incidence of SSI. Reviewers selected articles containing data on the incidence of SSI due to appendectomy delays for 3 to 48 hours from seven databases, namely Pubmed, Nature, SpringerLink, Science Direct, ProQuest, Oxford Open Access Journal, and Cochrane Library. The data source was secondary data from international articles published in 2011 to 2020 based on the PICO criteria. The data obtained were then grouped and synthesized without meta-analysis/Synthesis Without Meta-analysis (SWiM) descriptively. A total of 2,778 articles were collected, of which 24 studies met the inclusion criteria. A total of 4 articles showed an association between appendectomy delay and SSI while the other 20 articles did not show a relationship between the two. There was no relationship between appendectomy delays for less than 48 hours since hospital admission to surgery with the incidence of SSI, however a delayed for more than 48 hours showed a significant value. The results showed there was no relationship between delayed appendectomy for less than 48 hours since the time the patient was admitted to the hospital until the surgery took place, but a delayed appendectomy delay for more than 48 hours showed a significant relationship with the incidence of SSI. This narrative review supports early surgical intervention of acute appendicitis cases by considering the severity of the patient to avoid other surgical complications.

Keywords: appendectomy; delay; surgical site infection

Abstrak

Apendisitis akut menjadi salah satu penyebab pembedahan yang paling sering ditemukan di seluruh dunia. Apendektomi merupakan intervensi bedah skeptis yang berhubungan dengan risiko terjadinya

Surgical Site Infection (SSI). Tujuan analisis ini untuk mendapatkan gambaran hubungan antara penundaan apendektomi pada apendisitis akut dengan kejadian SSI. Reviewer memilih artikel yang memuat data kejadian SSI akibat penundaan apendektomi selama 3 sampai 48 jam dari tujuh basis data yaitu Pubmed, Nature, SpringerLink, Science Direct, ProQuest, Oxford Open Access Journal, dan Cochrane Library. Sumber data berupa data sekunder dari artikel internasional yang diterbitkan pada tahun 2011 hingga 2020 berdasarkan kriteria PICO. Data yang didapatkan kemudian dikelompokkan dan disintesis tanpa meta-analisis/Synthesis Without Meta-analysis (SWiM) secara deskriptif. Total artikel yang dikumpulkan adalah 2.778 artikel, sebanyak 24 studi memenuhi kriteria inklusi. Sebanyak 4 artikel menunjukkan hubungan antara keterlambatan apendektomi dengan SSI sedangkan 20 artikel lainnya tidak menunjukkan hubungan keduanya. Tidak ada hubungan penundaan apendektomi kurang dari 48 jam sejak masuk rumah sakit hingga operasi dengan insidensi SSI namun penundaan lebih dari 48 jam menunjukkan nilai yang signifikan. Berdasarkan hasil analisis, disimpulkan bahwa tidak terdapat hubungan penundaan apendektomi selama kurang dari 48 jam sejak pasien masuk rumah sakit hingga proses pembedahan berlangsung tetapi penundaan apendektomi lebih dari 48 jam menunjukkan adanya hubungan signifikan terhadap kejadian SSI. Tinjauan naratif ini mendukung intervensi bedah yang cepat pada kasus apendisitis akut dengan mempertimbangkan tingkat keparahan pasien dan untuk menghindari komplikasi pembedahan lain.

Kata kunci : apendektomi; penundaan; surgical site infection

INTRODUCTION

Appendicitis is an inflammation in the vermiform appendix, a narrow and dead-end with a length of 5-9 cm before the caecum.¹ Acute appendicitis is one of the causes of surgery throughout the world attacking 160/100,000 people in the Middle East till 206/100,000 people in Asia.² The highest incidence of appendicitis occurs in children and young adults, but theoretically, acute appendicitis can occur at any age with a ratio of men and women by 1.4:1.³

Appendectomy is the best management of handling appendicitis. Since the first appendectomy was carried out by McBurney in 1864, the appendix appointment operation was considered a standard of treatment for acute appendicitis. There are two types of appendectomy, namely open and laparoscopic appendectomy. At present, laparoscopic appendectomy is the standard of new care in Western countries.⁴ Apart from the surgery technique carried out, the appendectomy remains a skeptical surgical intervention relating to the risk of the occurrence of the Surgical Site

Infection (SSI). Surgical Site Infection is a postoperative nosocomial infection in the incision area, inner tissue, and organs within 30 days after the surgical procedure. In appendicitis cases, SSI is a serious medical problem that increases the financial burden, health care systems, and patient's individual condition. This infection also affects patients' quality of life.⁵

Teixeira et al. in 2012 has reported that the delay of the appendectomy for more than 6 hours increases the risk of SSI, while Gurien has not found their correlation.^{6,7} This heterogeneity may reflect the limitations of the method and quality of existing research data, as well as the definition variations used to determine the research group. Although extensive research has been conducted, the relationship between delayed appendectomy and the risk of complications of appendicitis, especially SSI is still not convincing. Hence the purpose of this narrative was to describe the relationship between delayed appendectomy and the incidence of SSI in acute appendicitis based on literature with heterogeneous data.

METHODS

Potential relevant articles were comprehensively searched using Cochrane Library, PubMed, Nature, ProQuest, Springer, Science Direct, and Oxford Free Access Journal that studied the Surgical Site Infection among appendectomy patients in ten years (2011 to 2020). A literature research was conducted from December 2020 to January 2021. Article search was done by using Advanced Search, Boolean Operators, and Bibliographic Searching according to keywords combined with MeSH synonyms.

The keywords and its synonym according to MeSH were appendectomy, appendicitis, appendicectomy, early, time, timing, surgical site infection, surgical wound infection, and postoperative wound infection. These keywords were combined using a Boolean operator AND and OR. A flow diagram describing the study selection process is shown in Figure 1.

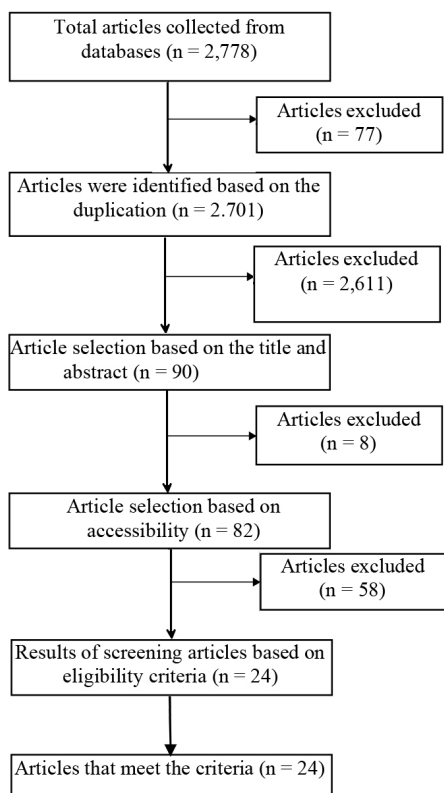


Figure 1. Flow Chart of The Data Selection

This narrative review considered all studies conducted in all countries that reported SSI after delayed appendectomy. Appendectomy delay in this study was defined as the time lag since the patient was admitted to the hospital by appendectomy (intra-hospital delay) within 3-48 hours. The sample in this study was obtained after the entire population was collected through the selection stage. The selection started with the exclusion of the duplicated article, the suitability of the title, abstract, accessibility, and the feasibility criteria that have been determined. Based on the feasibility criteria, we read their titles and abstracts. If studies were relevant for our review, we examined the full texts. Studies of other SSI risk factors and studies on surgical risk factors besides appendectomy were excluded. We reviewed all study types with original data published in the English language. Our literature eligibility criteria were using PICOS (population, intervention, comparison, outcome, and studies).

One reviewer (W.A) independently screened literature titles and abstracts and excluded irrelevant studies. Data from eligible studies were extracted and crosschecked to review the accuracy by the second and the third author (E.S and E.E). We collected literature characteristic data, including research study design, research location, large sample, data retrieval period, and its inclusion criteria. Patient's characteristic data, including age and gender were extracted. Duration of follow-up, time delays (3 to 48 hours) in appendectomy, the incidence of SSI, and the relationship of delaying appendectomy to the incidence of SSI were also extracted. Data synthesis was done without meta-analysis. Data synthesis was done without meta-analysis/Syntnesis Without Meta-analysis (SWiM). Data were analyzed and described descriptively. Researchers draw conclusions based on results obtained from the synthesis and analysis process.

RESULTS

After conducting the research process according to the specified keyword. There were 2,778 articles collected from seven databases. We identified 24 studies that met our inclusion criteria. There were two types of study design, namely 23 articles were cohort-retrospective research and 1 article was cohort-prospective research. The studies in the articles were carried out in 5 different countries. Fourteen (14) studies were conducted in the United States, 6 were held in the Republic of Korea, 2 studies were in Switzerland, 1 was done in Sweden, and 1 was performed in Estonia.

The sample size of each article was different depending on the number of patients of each research location, and the inclusion criteria were specified by each researcher. The characteristic of the studies included is shown in Table 1.

The research conducted in the selected article showed the age and percentage of different sexes. Of the 24 articles, 7 of them were specializing in the children's population, 9 articles had adult patients, 7 articles did not specialize in certain age groups, and 1 article that did not include age demographic data. Based on the percentage of sex, the majority of articles showed that the case of acute appendicitis and more appendectomy occur in male than female patients. There were 23 of 24 articles that had a percentage of male patients more than female patients while article by Fair et al. showed more female patients' percentages than male. Patients' groupings and relationship of appendectomy to SSI incidence are presented in Table 2.

DISCUSSION

There are various risk factors associated with the occurrence of SSI. It depends on factors related to patients (eg. age, comorbid disease) and procedural factors (for example the duration of the operation, type of wound, and use of prophylactic

antibiotics). In appendicitis, other factors have been reported, namely diabetes mellitus, obesity, and nutritional factors. Complex appendicitis, especially the type of gangrene and perforation, is related to the greater risk of SSI.⁸

Based on the selection of articles, 24 articles discussed the relationship between delayed appendectomy since the patient hospital admission with the incidence of Surgical Site Infection (SSI). The durations of the postponement ranged from 3 hours to more than 48 hours, depending on the grouping performed by the previous researchers. A total of 4 articles showed a relationship between delayed appendectomy and the incidence of SSI while 20 other articles did not show any association. The length of follow-up time was mostly 30 days.

Alore et al. (2018), Fair et al. (2015), Teixeira et al. (2012), and Udgiri et al. (2011) have shown the relations of delayed appendectomy with the incidence of SSI while the other 20 articles show no significant relationship. There are several reasons for the delay before the surgical procedure. A study in South Korea states that delays can occur due to various factors, such as patients' treatment time, evaluation time, surgical consultation, pre-existing surgical schedules, and the patient's nil per os (fasting) time.¹⁰ McIsaac et al. cited the reason for the delay, namely the increase in cases that were not accompanied by the number of staff, especially on night shifts and the availability of operating rooms.¹¹ Besides, a delay is also needed to maintain adequate patient resuscitation and reduce surgeon fatigue due to overnight surgery.¹²

Alore et al. (2018) mentioned appendectomy performed at a delay of 3 days had a worse outcome as indicated by an increase in mortality at 30 days, and all postoperative complications than a delay of 1 day and/or two days. After adjustment for confounding variables, it was found that appendectomy delay was not

Table 1. Characteristic of The Selected Articles

Author	Year	Study Design	Location	Sample Size	Data Collection	Inclusion Criteria
Abbas et al. ¹⁴	2016	Cohort Retrospective	USA (Texas)	1.211	1 January 2013 – 31 May 2014	- ≤18 years old - Excludes incidental appendicitis, interval appendicitis, or negative appendicitis
Aiken et al. ¹⁵	2020	Cohort Retrospective	USA (Wisconsin)	1.372	January 2014 – December 2018	- ≥18 years old - Appendectomy performed before 24 hours after admission
Almstrom et al. ¹⁶	2017	Cohort Retrospective	Sweden	2.756	2006 – 2013	- 0 – 15 years old - Appendectomy in suspect appendicitis
Alore et al. ¹³	2018	Cohort Retrospective	USA (Texas)	112.122	2012 – 2015	- Delay ≤4 days - Excludes incidental appendicitis, interval appendicitis, or negative appendicitis
Boomer et al. ¹⁷	2014	Cohort Retrospective	USA (Ohio)	1.388	1 January 2010 – 31 December 2012	- ≤18 years old - Diagnosed appendicitis - Excludes incidental appendicitis, interval appendicitis, or negative appendicitis
Boomer et al. ¹⁸	2016	Cohort Retrospective	USA (Ohio)	1.338	1 January 2010 – 30 June 2012	- ≤18 years old - Diagnosed appendicitis - Excludes incidental appendicitis, interval appendicitis, or negative appendicitis - Listed in The National Surgical Quality Improvement Program for Pediatrics (NSQIP-Pediatrics)
Busch et al. ¹⁹	2011	Cohort Retrospective	Switzerland	1.675	January 2003 – January 2006	- >16 years old - Suspect appendicitis in 6 hospitals
Eko et al. ²⁰	2013	Cohort Retrospective	USA (Massachusetts)	396	1 January 2005 – 31 December 2007	- All patients underwent appendectomy - Excludes incidental appendicitis, interval appendicitis, or negative appendicitis
Fair et al. ²¹	2015	Cohort Retrospective	USA (Illinois)	69.926	2007 – 2012	- Nonperforated appendicitis - Listed in The American College of Surgeons NSQIP (ACS-NSQIP)
Gurien et al. ⁸	2016	Cohort Retrospective	USA (Arkansas)	484	January 2009 – December 2012	- Pediatric surgery patients - Suspect appendicitis and confirmed - Nonperforated appendicitis
Jeon et al. ²²	2016	Cohort retrospective	Republic of Korea	4.148	January 2008 – December 2013	- Suspect appendicitis - Excludes incidental appendicitis, interval appendicitis, or negative appendicitis
Jeon et al. ²³	2018	Cohort Retrospective	Republic of Korea	5.956	January 2008 – December 2016	- Excludes incidental appendicitis, interval appendicitis, or negative appendicitis
Kim H. K. et al. ¹⁰	2016	Cohort Retrospective	Republic of Korea	4.065	January 2010 – December 2014	- Suspect appendicitis - Laparoscopic appendectomy - Excludes incidental appendicitis, interval appendicitis, or negative appendicitis
Kim M. et al. ²⁴	2015	Cohort Retrospective	Republic of Korea	397	October 2013 – August 2014	- Thickened appendix >6 mm in diameter, thickened walls, or peri appendix fat infiltration. Noncomplicated appendicitis
Kim S.H. et al. ²⁵	2015	Cohort Retrospective	Republic of Korea	1.805	January 2007 – February 2012	- Nonperforated appendicitis - Excludes incidental appendicitis, interval appendicitis, or negative appendicitis
Nagpal et al. ²⁶	2012	Cohort retrospective	USA	353	January 2009 – December 2010	- Patients operated in 24 hours after diagnosis - The patient remains at the same health care provider after diagnosis
Saar et al. ²⁷	2016	Cohort prospective	Estonia	266	1 November 2013 – 1 December 2014	- >18 years old - Agree on <i>informed consent</i> - Did not accept previous nonoperating management for the same complain

Author	Year	Study Design	Location	Sample Size	Data Collection	Inclusion Criteria
Saluja et al. ²⁸	2018	Cohort Retrospective	USA (New York)	8.840	2000 – 2013	- ≤18 years old - No noncomplicated appendicitis history - Diagnosed with acute appendicitis and generalized peritonitis or with a peritoneal abscess
Sauvain et al. ²⁹	2016	Cohort retrospective	Switzerland	2.559	12 February 2007 – 28 March 2011	- Suspect appendicitis in 6 hospitals in Zurich region - >16 years old
Serres et al. ⁹	2017	Cohort Retrospective	USA (Massachusetts)	2.429	1 January 2013 – 31 December 2014	- ≤18 years old - Appendectomy in 24 hours after admission - Listed in NSQIP-Pediatric
Seudeal et al. ³⁰	2018	Cohort retrospective	USA	116	March 2015 – March 2016	- 18 – 90 years old - Diagnosed with appendicitis - Non pregnant - Initial examination and appendectomy were performed at the same hospital
Shin et al. ³¹	2014	Cohort retrospective	Republic of Korea	333	1 January 2011 – 31 December 2011	- 16 – 65 years old - Not in a state of pregnancy or in intensive care - Diagnosis of appendicitis
Taixiera et al. ⁷	2012	Cohort Retrospective	USA (California)	4.108	June 2003 – June 2011	- All patients underwent an appendectomy
Udgiri et al. ³²	2011	Cohort retrospective	USA	201	2009	- Excludes incidental appendicitis, interval appendicitis, or negative appendicitis

Table 2. Articles Review of the Appendectomy and SSI Relationship

Author, Year	Patient Groupings	Appendectomy-SSI	
		Related	Not Related
Abbas et al., 2016	Patients were divided into two groups, namely patients with postoperative complications and patients without complications.		√
Aiken et al., 2020	Patients were divided into two groups, namely the group that was operated on in 12 hours and >12 hours.		√
Almstrom et al., 2017	Patients were divided into 4 groups, namely groups with interval from admission to appendectomy for 0-12 hours, 12-24 hours, 24-36 hours, and > 36 hours.		√
Alore et al., 2018	Patients were divided into 3 groups, namely the group with interval of admission to surgery in 1 day (HD1), 2 days (HD 2), 3 days (HD3).	√	
Boomer et al., 2014	Patients were divided into 5 groups between admission and appendectomy, namely <3 hours, 3-6 hours, 6-9 hours, 9-12 hours, and >12 hours group.		√
Boomer et al., 2016	Patients were divided into 5 groups between admission and different appendectomy, namely <3 hours, 3-6 hours, 6-9 hours, 9-12 hours, and >12 hours groups.		√
Busch et al., 2011	Patients were divided into two groups, the time between admission and appendectomy was different, namely the group ≤12 hours and >12 hours.		√
Eko et al., 2013	Patients were grouped into 4 groups of operative time, namely ≤6 hours, 6-12 hours, 12-18 hours, and >18 hours.		√
Fair et al., 2015	Patients were divided into 3 groups, namely Group 1 with a delay of <24 hours, Group 2 24-48 hours, and Group 3 >48 hours.	√	
Gurien et al., 2016	Patients were grouped into 2 groups of time from admission to the patient entering the operating room, namely the group <6 hours and >6 hours.		√
Jeon et al., 2016	Delays were grouped into 4 groups, namely the group ≤6 hours, 6-12 hours, 12-18 hours, and >18 hours.		√
Jeon et al., 2018	Delays were grouped into 2 groups, namely groups ≤12 hours and >12 hours.		√
Kim H.K. et al., 2016	Kim S.H. et al., 2015		
Patients were divided	into 4 groups, namely Group A with a delay of 0-6 hours, Group B 6-12 hours, Group C 12-18 hours, and Group D >18 hours.		√
ed	Patients were divided into two groups of time lag from admission to hospital and appendectomy, namely the Immediate group at 12 hours and the delay of 12-24 hours.		√
Kim M. et al., 2016	Patients were grouped into 2 groups of delay, namely <6 hours and 6-24 hours.		√

Author, Year	Patient Groupings	Appendectomy-SSI	
		Related	Not Related
Nagpal et al., 2012	The time lag between the surgical decision and incision was ≤ 6 hours (Early) and > 6 hours (Late).		√
Saar et al., 2016	Patients were stratified according to surgical relief of abdominal pain. There are 4 groups, namely 0-12 hours, 13-24 hours, 25-36 hours, 37-48 hours, and >48 hours.		√
Saluja et al., 2018	Patients were grouped into 2 groups, namely the group with a gap in admission time with surgery of 2 days (Early) and more than 2 days (Late).		√
Sauvain et al., 2016	Patients were divided into 2 groups, namely surgical interval <360 minutes and ≥ 360 minutes.		√
Serres et al., 2017	Patients were grouped into 2 groups, namely Early and Late based on the time lag from admission to the ER with appendectomy based on the median time delay.		√
Seudeal et al., 2018	Patients were divided into 2 groups, namely the time lag to intervention within 8 hours (Group 1) and after 8 hours (Group 2).		√
Shin et al., 2014	Patients were grouped into 2 groups, namely Group A with a time lag of ≤ 8 hours from arrival at the hospital by incision and Group B >8 hours.		√
Taixiera et al., 2012	Patients were divided into 2 groups, namely <6 hours and > 6 hours.	√	
Udgiri et al., 2011	The time lag between incision and arrival at the ER was less than 10 hours (Group A) and more than 10 hours (Group B) after arriving at the ER.	√	

a significant predictor of major complications, but rather the type of procedure and ASA-PS grade.¹³ Fair et al. (2015) showed there is a significant relations between the delay of 24, 48, and >48 hours with wound infection. After adjusting for confounding variables, the risk was attenuated, but it still increased for the group that experienced a delay of > 48 hours, whereas there was still no increased risk for a delay of 2 days compared to 1 day.²¹ Udgiri et al. (2011) demonstrated that patient delay >10 hours had a significant association with an increase in SSI but not significant for superficial SSI. Besides that, the delay also shows a significant relationship with the length of stay.²⁶

Aiken et al. (2020) showed no significant difference between delayed cases of >12 hours and non delayed cases for surgery time (within 12 hours), intraoperative findings, rates of perforation, or postoperative complications including SSI. However, despite being declared safe, delayed appendectomy was associated with increased length of stay and increased total hospital costs compared to appendectomy within 12 hours of reaching the emergency room.¹⁵

Likewise, the results are shown by Almstorm et al. (2017) and Boomer et al. (2016, 2018). Six studies conducted in the Republic of Korea showed no association with delayed appendectomy with SSI.^{10,22-26} But the delay has an impact on the length of stay and other postoperative complications such as ileus. The six studies show that a delay of 24 hours is still relatively safe. These results are consistent with Gurien et al. (2016) that there was no statistical significance indicating SSI or perforation was associated with delayed appendectomy, but white blood count at admission was significant with perforation.⁷

Based on a review conducted by reviewers from 24 articles discussing the relationship between delayed appendectomy and SSI, it is known that the delayed in appendectomy since the patient was admitted to the hospital until the surgical process took place was not associated with an increased risk of SSI if the delay was less than 48 hours. Nonetheless, this narrative review supports prompt surgical intervention of acute appendicitis cases considering the severity of the patient.

CONCLUSION

A delayed appendectomy since the surgery admission time does not show any significant correlations to the incidence of SSI. Appendectomy should be done immediately to reduce other postoperative complications by considering the severity of acute appendicitis.

SUGGESTIONS

The decision of surgery schedule and postponement of the appendectomy should be under the consideration of the severity of the patient condition through a review of the clinical condition and the results of investigations.

ACKNOWLEDGEMENT

The authors would like to thank all authors of the literature that we reviewed and the patients involved.

REFERENCES

1. Sellars H, Boorman P. Acute appendicitis. Surg [Internet]. 2017;35(8):432–8.
2. Martínez-Pérez A, Payá-Llorente C, Santarrufina-Martínez S, Sebastián-Tomás JC, Martínez-López E, de'Angelis N. Predictors for prolonged length of stay after laparoscopic appendectomy for complicated acute appendicitis in adults. Surg Endosc [Internet]. 2020;(0123456789). Available from: <https://doi.org/10.1007/s00464-020-07841-9>
3. Dixon F, Singh A. Acute appendicitis. Surg [Internet]. 2020;38(6):310–7. Available from: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0263931920300715>
4. Becker P, Fichtner-Feigl S, Schilling D. Clinical management of appendicitis. Visc Med. 2018;34(6):453–8.
5. Badia JM, Casey AL, Petrosillo N, Hudson PM, Mitchell SA, Crosby C. Impact of surgical site infection on healthcare costs and patient outcomes: a systematic review in six European countries. J Hosp Infect [Internet]. 2017;96(1):1–15. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jhin.2017.03.004>
6. Teixeira PG, Sivrikoz E, Inaba K, Talving P, Lam L, Demetriades D. Appendectomy timing: waiting until the next morning increases the risk of surgical site infections. Ann Surg. 2012 Sep;256(3):538–43.
7. Gurien LA, Wyrick DL, Smith SD, Dassinger MS. Optimal timing of appendectomy in the pediatric population. J Surg Res [Internet]. 2016;202(1):126–31. Available from: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0022480415012044>.
8. Garcell HG, Arias AV, Sandoval CP, Valle Gamboa ME, Sado AB, Alfonso Serrano RN. Impact of a focused antimicrobial stewardship program in adherence to antibiotic prophylaxis and antimicrobial consumption in appendectomies. J Infect Public Health. 2017;10(4):415–20.
9. Serres SK, Cameron DB, Glass CC, Graham DA, Zurakowski D, Karki M, et al. Time to Appendectomy and Risk of Complicated Appendicitis and Adverse Outcomes in Children. JAMA Pediatr. 2017 Aug;171(8):740–6.
10. Kim HK, Kim YS, Lee SH, Lee HH. Impact of a Delayed Laparoscopic Appendectomy on the Risk of Complications in Acute Appendicitis: A Retrospective Study of 4,065 Patients. Dig Surg. 2016;34(1):25–9.
11. McIsaac DI, Abdulla K, Yang H, Sundaresan S, Doering P, Vaswani SG, et al. Association of delay of urgent or emergency surgery with mortality and use of health care resources: A propensity score-matched observational cohort study. Cmaj. 2017;189(27):E905–12.
12. Burjonrappa S, Rachel D. Pediatric appendectomy: Optimal surgical timing and risk assessment. Am Surg. 2014;80(5):496–9.
13. Alore EA, Ward JL, Todd SR, Wilson CT, Gordy SD, Hoffman MK, et al. Population-level outcomes of early versus delayed appendectomy for acute appendicitis using the American College of Surgeons National Surgical Quality Improvement Program. J Surg Res [Internet]. 2018;229:234–42. Available from: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0022480418302506>

14. Abbas PI, Peterson M, Stephens LJ, Rodriguez JR, Lee TC, Brandt ML, et al. Evaluating the effect of time process measures on appendectomy clinical outcomes. *J Pediatr Surg* [Internet]. 2016;51(5):810–4. Available from:<http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0022346816000907>
15. Aiken T, Barrett J, Stahl CC, Schwartz PB, Udani S, Acher AW, et al. Operative Delay in Adults with Appendicitis: Time is Money. *J Surg Res* [Internet]. 2020;253:232–7. Available: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0022480420301700>
16. Almström M, Svensson JF, Svenningsson A, Hagel E, Wester T. Population-based cohort study on the epidemiology of acute appendicitis in children in Sweden in 1987-2013. *BJS Open*. 2018;2(3):142–50.
17. Boomer LA, Cooper JN, Deans KJ, Minneci PC, Leonhart K, Diefenbach KA, et al. Does delay in appendectomy affect surgical site infection in children with appendicitis? *J Pediatr Surg* [Internet]. 2014;49(6):1026–9. Available from: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0022346814000530>
18. Boomer LA, Cooper JN, Anandalwar S, Fallon SC, Ostlie D, Leys CM, et al. Delaying Appendectomy Does Not Lead to Higher Rates of Surgical Site Infections: A Multi-institutional Analysis of Children With Appendicitis. *Ann Surg*. 2016 Jul;264(1):164–8.
19. Busch M, Gutzwiller FS, Aellig S, Kuettel R, Metzger U, Zingg U. In-hospital delay increases the risk of perforation in adults with appendicitis. *World J Surg*. 2011;35(7):1626–33.
20. Eko FN, Ryb GE, Drager L, Goldwater E, Wu JJ, Counihan TC. Ideal timing of surgery for acute uncomplicated appendicitis. *N Am J Med Sci*. 2013;5(1):22–7.
21. Fair BA, Kubasiak JC, Janssen I, Myers JA, Millikan KW, Deziel DJ, et al. The impact of operative timing on outcomes of appendicitis: a National Surgical Quality Improvement Project analysis. *Am J Surg* [Internet]. 2015;209(3):498–502. Available from:<http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S002961014006072>
22. Jeon BG, Kim HJ, Jung KH, Lim HI, Kim SW, Park JS, et al. Appendectomy: Should it be performed so quickly? *Am Surg*. 2016;82(1):65–74.
23. Jeon BG, Kim HJ, Heo SC. CT Scan Findings Can Predict the Safety of Delayed Appendectomy for Acute Appendicitis. *J Gastrointest Surg*. 2018;1856–66.
24. Kim M, Oh ST. Effect of time delays for appendectomy as observed on computed tomography in patients with noncomplicated appendicitis. *Am J Emerg Med* [Internet]. 2016;34(2):167–9. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ajem.2015.10.009>
25. Kim SH, Park SJ, Park YY, Choi S Il. Delayed appendectomy is safe in patients with acute nonperforated appendicitis. *Int Surg*. 2015;100(6):1004–10.
26. Nagpal K, Udgiri N, Sharma N, Curras E, Cosgrove JM, Farkas DT. Delaying an appendectomy: Is it safe? *Am Surg*. 2012;78(8):897–900.
27. Saar S, Talving P, Laos J, Pödrämägi T, Sokirjanski M, Lustenberger T, et al. Delay Between Onset of Symptoms and Surgery in Acute Appendicitis Increases Perioperative Morbidity: A Prospective Study. *World J Surg*. 2016 Jun;40(6):1308–14.
28. Saluja S, Sun T, Mao J, Steigman SA, Oh PS, Yeo HL, et al. Early versus late surgical management of complicated appendicitis in children: A statewide database analysis with one- year follow-up. *J Pediatr Surg*. 2018 Jul;53(7):1339–44.
29. Sauvain M-O, Slankamenac K, Muller MK, Wildi S, Metzger U, Schmid W, et al. Delaying surgery to perform CT scans for suspected appendicitis decreases the rate of negative appendectomies without increasing the rate of perforation nor postoperative complications. *Langenbeck's Arch Surg*. 2016 Aug;401(5):643–9.
30. Seudeal K, Abidi H, Shebrain S. Early versus delayed appendectomy: A comparison of outcomes. *Am J Surg* [Internet]. 2018;215(3):483–6. Available from: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S002961017310784>

31. ShinCS, RohYN, Kim JI. Delayed appendectomy versus early appendectomy in the treatment of acute appendicitis: A retrospective study. *World J Emerg Surg.* 2014;9(1):1–6.
32. Udgiri, N., E. Curras, V. K. Kella, K. Nagpal, dan J. Cosgrove. Appendicitis? Is it an Emergency? *The American Surgeon.* 2011;77(7):898-900.
33. Danwang, C., T. N. Mazou, J. N. Tochie, R. N. Nzalie, dan J. J. Bigna. Global prevalence and incidence of surgical site infections after appendectomy: A systematic review and meta-analysis protocol. *BMJ Open.* 2018;8(8): 1–4.
34. Chen, C.C., C. T. Ting, M. J. Tsai, W. C. Hsu, P. C. Chen, M. D. Lee, M. H. Liu, dan H. C. Shih. Appendectomy timing: Will delayed surgery increase the complications? *Journal of the Chinese Medical Association.* 2015;78(7): 395–399

Studi *In Silico* Senyawa Fenolik Madu sebagai Kandidat Inhibitor Mpro SARS-CoV-2

In Silico Study of Phenolic Compounds from Honey as Mpro SARS-CoV-2 Inhibitor Candidates

Pamungkas Rizki Ferdian,*Rizki Rabeca Elfirta, Azra Zahrah Nadhirah Ikhwan, Kasirah, Haerul, Dodi Sutardi, dan Gunawan Ruhiat

Pusat Riset Biologi, Badan Riset dan Inovasi Nasional (BRIN), Jln. Raya Bogor KM. 46, Cibinong Science Center, Kabupaten Bogor, Jawa Barat, Indonesia

*Korespondensi Penulis : pamungkasferdian.biochemistry@gmail.com

Submitted: 24-05-2021, Revised: 20-09-2021, Accepted: 29-09-2021

DOI: <https://doi.org/10.22435/mpk.v3i1i3.4920>

Abstrak

SARS-CoV-2 menyebabkan pandemi COVID-19 secara global sejak akhir 2019 dan kasusnya dilaporkan belum berakhir sampai saat ini. Salah satu cara untuk mengatasi pandemi COVID-19 diantaranya dengan menemukan inhibitor *main viral protease* (Mpro) SARS-CoV-2 yang merupakan enzim kunci pada replikasi virus. Madu merupakan produk turunan lebah yang mengandung berbagai senyawa fenolik dan memiliki aktivitas antivirus. Penelitian ini bertujuan untuk menemukan kandidat inhibitor Mpro SARS-CoV-2 dari senyawa fenolik madu menggunakan simulasi penambatan molekuler secara terarah. Sebanyak 27 ligan uji (dari senyawa fenolik madu), 4 ligan pembanding (dari senyawa antiviral sintetik), dan ligan acuan (senyawa N3) diskriminasi karakteristiknya sebagai senyawa obat dengan aturan Lipinski dan toksisitasnya dengan admetSAR. Semua ligan ditambatkan ke reseptor Mpro SARS-CoV-2 kode 7BQY menggunakan AutoDock Tools 1.5.6 dan Autodock Vina dengan pusat koordinat: X= 10,398; Y= -1,254; Z= 23,473 dan ukuran kisi: X= 40; Y= 46; Z= 40. Simulasi penambatan molekuler menghasilkan data energi afinitas dan interaksi molekuler. Hasil penelitian menunjukkan kandidat inhibitor Mpro SARS-CoV-2 terbaik dari senyawa fenolik madu adalah genistein karena memenuhi semua aturan Lipinski, tidak toksik, bukan karsinogen, memiliki energi afinitas -7,6 kKal/mol, kemiripan 80% dengan ligan acuan N3, dan menempati 63,64% area cakupan penambatan. Hasil penelitian ini diharapkan dapat digunakan dalam penelitian selanjutnya, baik secara *in vitro* maupun *in vivo*.

Kata kunci : madu; senyawa fenolik; penambatan molekuler; pandemi COVID-19

Abstract

SARS-CoV-2 has caused a global COVID-19 pandemic since late 2019 and the reported cases have not ended until now. One way to overcome the Covid-19 pandemic is to find the main viral protease inhibitor (Mpro) SARS-CoV-2 which is a key enzyme of virus replication. Honey is a bee-derived product that contains various phenolic compounds and has antiviral activity. This study aimed to find candidate Mpro SARS-CoV-2 inhibitors from honey phenolic compounds using molecular docking simulations in a directed manner. A total of 27 test ligands (from honey's phenolic compounds), 4 comparison ligands (from synthetic antiviral compounds), and reference ligands (N3 compound) were screened for their character as drug compounds by Lipinski's rules and for their toxicity by admetSAR. All ligands were docked to the Mpro SARS-CoV-2 receptor code 7BQY using AutoDock Tools 1.5.6 and Autodock

Vina with center of coordinates: $X = 10,398$; $Y = -1,254$; $Z = 23.473$ and grid size: $X = 40$; $Y = 46$; $Z = 40$. Molecular docking simulation produces affinity energy and molecular interactions data. The results showed that the best candidate for Mpro SARS-CoV-2 inhibitor from honey's phenolic compounds was genistein because it complied with all Lipinski rules, was non-toxicogenic, not a carcinogen, had an affinity energy of -7.6 kCal/mol, 80% similarity to the reference ligand N3, and occupies 63,64% of the tether coverage area. The results of this study are expected to be used in further research, both *in vitro* and *in vivo*.

Keywords: honey; phenolic compound; molecular docking; COVID-19 pandemic

PENDAHULUAN.

SARS-CoV-2 (*severe acute respiratory syndrome coronavirus 2*) merupakan virus yang menimbulkan penyakit COVID-19 yang mulanya tercatat di Wuhan, Republik Rakyat Tiongkok hingga akhirnya masif dan menjadi pandemik global. Kasus penyakit ini di Indonesia masih menunjukkan kurva yang cenderung meningkat sejak tercatat pada awal Maret 2020. Pasien dengan COVID-19, pada awal ditemukannya kasus ini, biasanya didiagnosis sebagai pneumonia akut yang dapat menyebabkan kematian.¹ Virus ini terus bermutasi dan diketahui dapat menginfeksi manusia tanpa gejala. Sampai saat ini, masih belum ditemukan obat, vaksin, atau agen antiviral yang secara spesifik mengobati atau mencegah infeksi SARS-CoV-2 secara efektif. Beberapa vaksin dengan klaim efikasi ~95% telah diproduksi dan didistribusi untuk kondisi darurat, di antaranya adalah buatan Moderna, Pfizer, dan Sinovac. Namun, pandemi COVID-19 belum juga dapat diakhiri. Selain vaksin, upaya lain yang dapat dilakukan untuk mengakhiri pandemi COVID-19 yaitu dengan pencarian obat yang efektif dan spesifik untuk membunuh atau menghambat virus SARS-CoV-2.

Penelitian dan pengembangan obat COVID-19 dapat menarget beberapa bagian penting yang berperan dalam infeksi virus, baik protein struktural maupun fungsional. *Main viral protease* (Mpro) merupakan salah satu enzim kunci dari proses replikasi RNA virus yang menjadi target potensial karena berbeda dengan

protease manusia. Mpro atau 3CLPro merupakan protease SARS-CoV-2 yang bekerja memotong poliprotein (pp) 1a dan 1ab yang saling tumpang tindih menjadi protein fungsional. Enzim kunci replikasi *RNA-dependent RNA polymerase* (RdRp) tidak dapat memproses translasi apabila tidak ada pelepasan protein fungsional tersebut.² Oleh karena itu, Mpro merupakan target obat potensial untuk COVID-19.

Senyawa bioaktif masih menjadi kajian menarik dalam dunia medis untuk dimanfaatkan sebagai obat. Penelitian untuk mengungkap potensi bioaktif sebagai obat COVID-19 menjadi salah satu strategi dalam melawan SARS-Cov-2, selain obat kimia yang diketahui memberikan manfaat dalam mengobati beberapa penyakit akibat virus lainnya seperti MERS, SARS, Ebola, HIV, dan hepatitis.³ Senyawa bioaktif banyak ditemukan pada madu, diantaranya golongan fenolik. Madu merupakan produk turunan lebah yang telah lama dikonsumsi manusia untuk menunjang kesehatan sebagai pangan fungsional ataupun obat dan kini semakin bertambah dan berkembang dalam menggantikan produk farmasi kimia sintetis.⁴

Keragaman senyawa bioaktif dari berbagai jenis madu telah dilaporkan dengan dominansi golongan fenolik.⁵⁻¹⁴ Kandungan senyawa fenolik dari konsumsi madu diketahui memegang peranan kunci dalam kesehatan manusia.¹⁵ Penelitian terkini telah mengungkap aktivitas anti-bakteri, anti-virus, dan anti-fungi berspektrum luas dari senyawa bioaktif madu.¹⁶⁻²⁶ Selain itu,

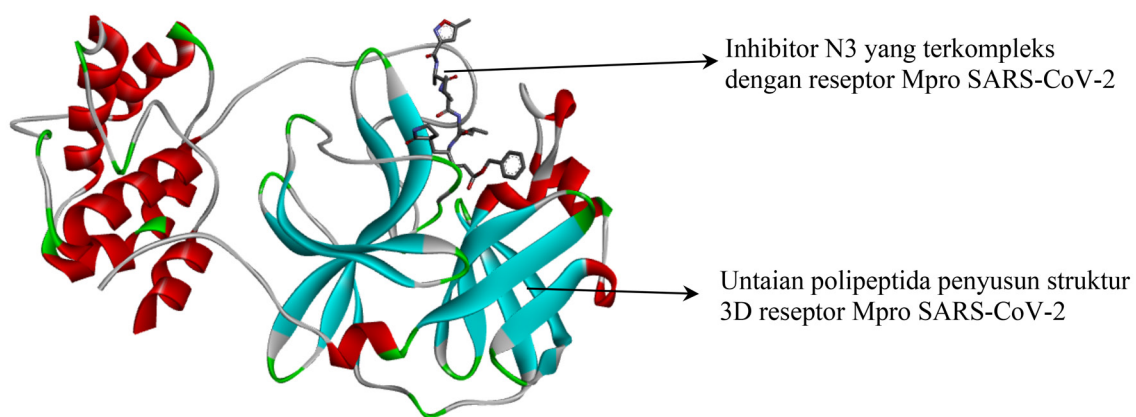
dilaporkan juga adanya aktivitas antioksidan, anti-inflamasi, dan anti-kanker.²⁷⁻³⁵ Berbagai aktivitas dari senyawa bioaktif madu tersebut menjadikannya salah satu kandidat obat potensial yang diharapkan efektif mengobati pasien COVID-19.

Studi skrining pencarian obat dari senyawa bioaktif yang efektif dilakukan adalah *in silico* dengan penambatan molekuler. Studi *in silico* diharapkan dapat mempersingkat *trial and error* uji laboratorium secara *in vitro* dan *in vivo* karena posibilitas senyawa bioaktif kandidat obat tersebut telah dipelajari dengan teknik komputasi. Pendekatan penambatan molekuler ini akan memberikan prediksi rekognisi molekuler, baik secara struktur (menemukan situs ikatan) dan energi (prediksi afinitas ikatan). Penambatan molekuler bekerja dengan melihat interaksi antara molekul kecil (ligan) dan protein target (reseptor) yang akan membantu pemahaman dalam merancang dan menemukan obat.³⁶⁻³⁸ Studi ini bertujuan untuk memprediksi aktivitas antiviral dari 27 senyawa fenolik yang umum terdapat dalam madu¹⁵ dengan metode penambatan molekuler secara terarah (*targetted*) terhadap reseptor Mpro SARS-CoV-2, sehingga didapatkan kandidat obat potensial COVID-19

berbasis bahan alam.

METODE

Penelitian dilakukan dengan pendekatan *in silico*. Perangkat keras yang digunakan adalah unit komputer merek ASUS tipe A409UA-BV351T. Penelitian ini menggunakan beberapa perangkat lunak, meliputi: AutoDockTools-1.5.6 dan AutoDock Vina,^{39,40} Discovery Studio 2020 Client,⁴¹ LigPlot+ 1.4.5,⁴² Open Babel 2.3.1,^{43,44} dan ACD/ChemSketch 2016.1.⁴⁵ Objek penelitian yang digunakan dalam penelitian ini yaitu: (a) reseptor Mpro SARS-CoV-2 kode 7BQY (Gambar 1); (b) ligan uji berupa senyawa-senyawa fenolik dari madu (Tabel 1)¹⁵; (c) ligan acuan, yaitu senyawa inhibitor N3 (Tabel 2); dan (d) ligan pembanding yaitu ritonavir, lopinavir, remdesivir, dan favipiravir (Tabel 2). Ligan acuan merupakan senyawa yang terkompleks dengan struktur kristal reseptor 7BQY. Ligan pembanding yang digunakan merupakan senyawa sintetik yang sudah diketahui memiliki aktivitas antivirus.⁴⁶ Ritonavir dan lopinavir merupakan senyawa sintetik yang dilaporkan dapat menghambat viral protease,^{47,48} sedangkan remdesivir dan favipiravir dilaporkan dapat menghambat viral polymerase.^{49,50}

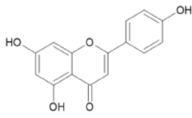
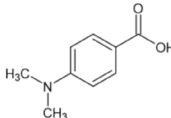
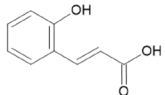
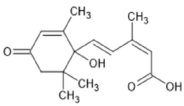


Gambar 1. Konformasi 3D Struktur Kristal Reseptor Mpro SARS-CoV-2 Kode 7BQY

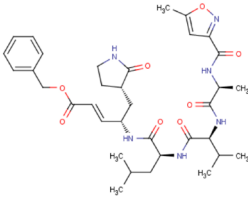
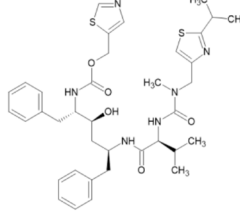
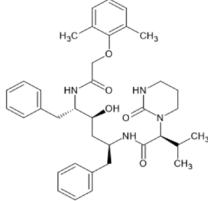
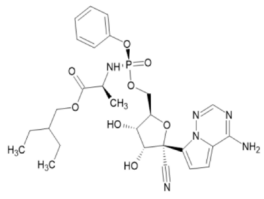
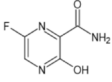
Tabel 1. Struktur Senyawa Fenolik Madu

Nama Ligan	Rumus Molekul	Struktur 2D	Golongan Senyawa
Vallinic acid	C ₈ H ₈ O ₄		Asam Fenolat
Syringic acid	C ₉ H ₁₀ O ₅		Asam Fenolat
Rutin	C ₁₅ H ₁₀ O ₇		Flavonoid
Quercetin	C ₂₇ H ₃₂ O ₁₆		Flavonoid
Protocatechuic acid	C ₇ H ₆ O ₄		Asam Fenolat
Pinocembrin	C ₁₅ H ₁₂ O ₄		Flavonoid
Pinobanksin	C ₁₅ H ₁₂ O ₅		Flavonoid
p-Hydroxybenzoic acid	C ₇ H ₆ O ₃		Asam Fenolat
p-Coumaric acid	C ₉ H ₈ O ₃		Asam Fenolat
Myricetin	C ₁₅ H ₁₀ O ₈		Flavonoid
Luteolin	C ₁₅ H ₁₀ O ₆		Flavonoid

Nama Ligan	Rumus Molekul	Struktur 2D	Golongan Senyawa
Kaempferol	C ₁₅ H ₁₀ O ₆		Flavonoid
Isorhamnetin	C ₁₆ H ₁₂ O ₇		Flavonoid
Genistein	C ₁₅ H ₁₀ O ₅		Flavonoid
Gallic acid	C ₇ H ₆ O ₅		Asam Fenolat
Galangin	C ₁₅ H ₁₀ O ₅		Flavonoid
Ferulic acid	C ₁₀ H ₁₀ O ₄		Asam Fenolat
Ellagic acid	C ₁₄ H ₆ O ₈		Flavonoid
Cinnamic acid	C ₉ H ₈ O ₂		Asam Fenolat
Chrysin	C ₁₅ H ₁₀ O ₄		Flavonoid
Chlorogenic acid	C ₁₆ H ₁₈ O ₉		Asam Fenolat
Catechin	C ₁₅ H ₁₄ O ₆		Flavonoid
Caffeic acid	C ₉ H ₈ O ₄		Asam Fenolat

Nama Ligan	Rumus Molekul	Struktur 2D	Golongan Senyawa
Apigenin	C ₁₅ H ₁₀ O ₅		Flavonoid
4-(Dimethyl-amino) benzoic acid	C ₉ H ₁₁ NO ₂		Asam Fenolat
2-Hydroxy-cinnamic acid	C ₉ H ₈ O ₃		Asam Fenolat
2-cis, 4-trans Abscisic acid	C ₁₅ H ₂₀ O ₄		Asam Fenolat

Tabel 2. Struktur Ligan Acuan dan Pemanding

Nama Ligan	Rumus Molekul	Struktur 2D
N3	C ₃₅ H ₄₈ N ₆ O ₈	
Ritonavir	C ₃₇ H ₄₈ N ₆ O ₅ S ₂	
Lopinavir	C ₃₇ H ₄₈ N ₄ O ₅	
Remdesivir	C ₂₇ H ₃₅ N ₆ O ₈ P	
Favipiravir	C ₅ H ₄ FN ₃ O ₂	

Preparasi Reseptor

Struktur kristal reseptor Mpro SARS-CoV-2 kode 7BQY^{51,52} dengan format *PDB diunduh pada halaman <https://www.rcsb.org/structure/7BQY>. Struktur kristal reseptor 7BQY terkompleks dengan senyawa inhibitor N3 (N-[(5-Methylisoxazol-3-yl)carbonyl]alanyl-L-valyl-N-((1R,2Z)-4-(benzyloxy)-4-oxo-1-[[[(3R)-2-oxopyrrolidin-3-yl] methyl]but-2-enyl)-L-leucinamide). Struktur reseptor dengan format *PDB dipreparasi dengan perangkat lunak Discovery Studio 2020 Client dan AutoDock Tools 1.5.6. Perangkat lunak Discovery Studio 2020 Client digunakan untuk mendapatkan struktur murni dengan menghilangkan komponen air, heteroatom, dan ligan-ligan yang terkompleks dengan reseptor. Selanjutnya, struktur murni reseptor disimpan dengan format *PDB. Struktur murni reseptor kemudian dibuka dengan AutoDock Tools 1.5.6 untuk ditambahkan atom hidrogen pada bagian polarnya dan dihitung muatan Gasteiger-nya. Setelah itu, reseptor disimpan dalam format *PDBQT untuk digunakan dalam simulasi penambatan molekuler.

Preparasi reseptor juga dilakukan untuk menentukan stabilitas struktur kristal reseptor melalui nilai resolusi dan plot Ramachandran. Nilai resolusi struktur kristal reseptor didapatkan dari situs <https://www.rcsb.org/>, sedangkan plot Ramachandran didapatkan melalui aplikasi MolProbity⁵³ yang dapat diakses pada <http://molprobity.biochem.duke.edu/>. Selain itu, preparasi reseptor juga dilakukan untuk menentukan area cakupan penambatan berdasarkan struktur sekunder protein yang dapat diakses pada <https://www.rcsb.org/sequence/7BQY>. Area cakupan penambatan yang digunakan dalam penelitian ini ditentukan berdasarkan residu-residu asam amino yang berperan dalam membentuk sisi aktif (*active site*), situs pengikatan (*binding site*), dan ikatan kovalen (*covalent bonding*). Residu-residu yang terlibat dalam area ini digunakan untuk menentukan persentase area cakupan penambatan ligan yang diuji.

Preparasi Ligan

Ligan uji yang digunakan meliputi 27 senyawa fenolik yang berasal dari madu berdasarkan studi revidu yang dilakukan oleh Cianciosi dkk.¹⁵ Selain itu juga digunakan ligan acuan senyawa inhibitor N3 dan ligan pembandingan sebanyak empat senyawa. Semua ligan dievaluasi kemiripan karakternya dengan senyawa obat menggunakan *Lipinski Rule of Five* secara simulasi pada halaman <http://scfbio-iitd.res.in/software/drugdesign/lipinski.jsp>.⁵⁴ Selain itu, evaluasi karakter toksisitas ligan juga diprediksi menggunakan perangkat admetSAR yang dapat diakses pada halaman <http://lmm.d.ecust.edu.cn/admetSar1/predict/>.⁵⁵

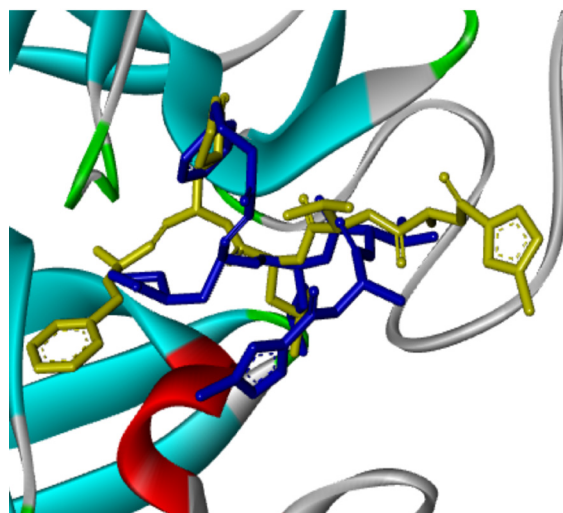
Semua ligan yang digunakan dalam penelitian ini direkonstruksi menggunakan perangkat lunak ACD/ChemSketch 2016.1 dan disimpan dalam format *MOL. Selanjutnya, struktur ini dibuka menggunakan perangkat lunak Discovery Studio 2020 Client dan disimpan dalam format *PDB. Setelah itu, struktur ligan dalam format *PDB dibuka menggunakan perangkat lunak AutoDock Tools 1.5.6 dan disimpan dalam format *PDBQT untuk digunakan dalam simulasi *molecular docking*. Ligan dengan format *MOL juga dikonversi ke dalam format *SMILE menggunakan perangkat Open Babel untuk digunakan pada perangkat admetSAR dalam memprediksi nilai toksisitas ligan.

Simulasi Penambatan Molekuler

Penambatan molekuler dilakukan dengan pendekatan penambatan terarah (*targeted docking*) menggunakan perangkat lunak AutoDock Tools-1.5.6 dan AutoDock Vina. Simulasi menggunakan reseptor dan ligan dengan format *PDBQT yang sudah dipreparasi. Ukuran kisi (*grid size*) dan pusat koordinat penambatan ditentukan berdasarkan posisi ligan acuan N3 yang terkompleks pada struktur kristal reseptor Mpro SARS-CoV-2 kode 7BQY. Pusat koordinat meliputi X = 10,398; Y = -1,254; dan Z = 23,473 dengan ukuran kisi meliputi X= 40, Y = 46, dan Z = 40. Penelitian ini menggunakan *exhaustiveness* = 64 dan *num modes* = 20 untuk meningkatkan

akurasi penambatan molekuler.

Simulasi diawali dengan tahapan validasi perangkat AutoDock Tools-1.5.6 dan AutoDock Vina dengan cara menambatkan ulang (*redocking*) ligan acuan N3 ke reseptor Mpro SARS-CoV-2. Reseptor dan perangkat simulasi dapat digunakan untuk simulasi penambatan molekuler jika ligan acuan menempati kembali area penambatan atau memiliki nilai RMSD (*root mean square of deviation*) kurang dari 2.5 Å setelah proses *redocking*.⁵⁶ Hasil validasi menunjukkan bahwa posisi N3 yang ditambatkan ulang dapat kembali ke posisi semula (Gambar 2), sehingga perangkat yang digunakan dalam penelitian ini dapat dinyatakan baik dan dapat digunakan untuk simulasi penambatan molekuler.



Gambar 2. Visualisasi 3D Hasil Validasi Perangkat Penambatan Molekuler: Posisi Awal N3 (Kuning) dan Posisi Penambatan Ulang N3 (Biru Tua)

Hasil simulasi penambatan molekuler akan menghasilkan data berupa energi afinitas ikatan (ΔG) dan area penambatan ligan dalam format *PDBQT. Area penambatan kemudian divisualisasi bentuk 3D-nya menggunakan perangkat lunak Discovery Studio 2020 Client. Selain itu, berdasarkan area penambatan terbaik dianalisis ikatan hidrogen dan interaksi hidrofobik yang terbentuk antara ligan dan reseptor menggunakan perangkat lunak LigPlot+ 1.4.5.

HASIL

Stabilitas dan Struktur Reseptor

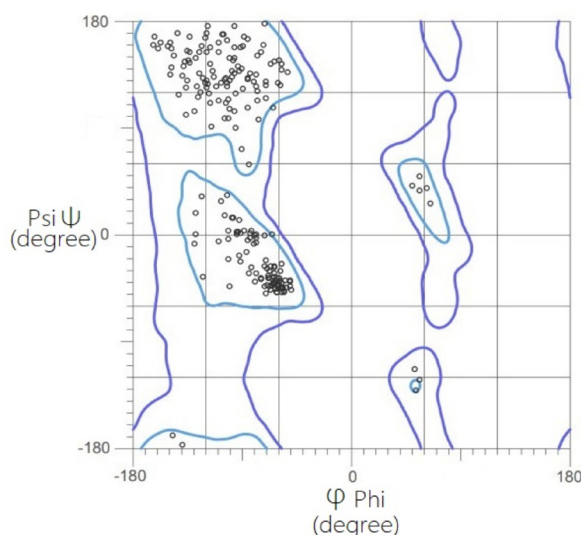
Stabilitas struktur kristal reseptor dapat ditentukan berdasarkan resolusi struktur kristal dan plot Ramachandran. Nilai resolusi yang kecil menunjukkan bahwa struktur kristal pada PDB memiliki struktur resolusi yang tinggi (*high resolution structure*) karena nilai keadaan atom-atom penyusun struktur kristal mendekati keadaan yang sebenarnya. Lu dkk.⁵⁷ menyatakan bahwa struktur kristal reseptor dinyatakan stabil jika memiliki resolusi kurang dari 2,5 Å. Struktur kristal reseptor Mpro SARS-CoV-2 kode 7BQY yang digunakan dalam penelitian ini memiliki resolusi 1,7 Å, sehingga dapat dinyatakan bahwa struktur kristal 7BQY stabil dan memiliki struktur resolusi yang tinggi.

Stabilitas struktur reseptor 7BQY juga dianalisis menggunakan plot Ramachandran (Plot Ramachandran 7BQY dapat diakses pada <http://molprobity.biochem.duke.edu/> dengan memasukkan kode PDB: 7BQY). Plot Ramachandran merupakan alat validasi struktur protein dengan akurasi yang tinggi, baik secara eksperimental maupun komputasi yang sudah lama digunakan.⁵⁸ Lokasi residu asam amino dari struktur protein pada plot Ramachandran ditentukan oleh sudut Phi ϕ (sudut yang terbentuk pada sekitar ikatan N-C α) dan Psi ψ (sudut yang terbentuk pada sekitar ikatan C α -C) dari setiap residu asam amino.⁵⁹ Semakin banyak residu asam amino yang menempati daerah yang diijinkan (*allowed region*) menunjukkan bahwa struktur kristal protein semakin mendekati bentuk aslinya.

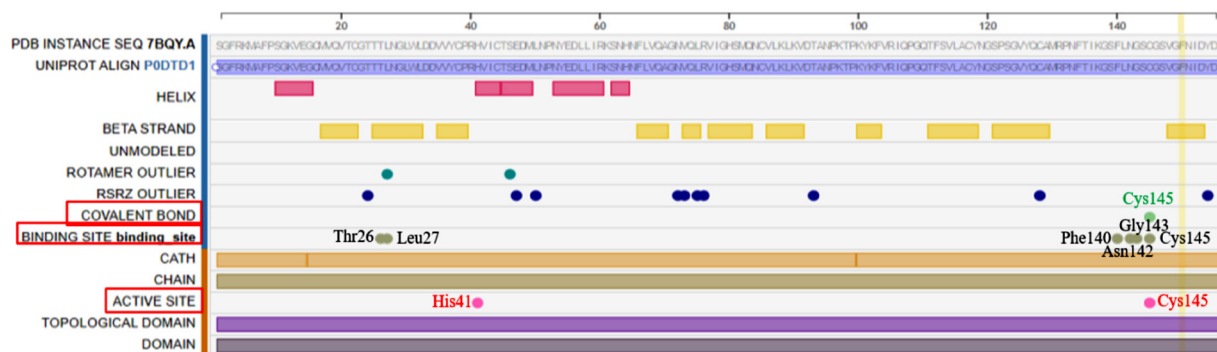
Residu asam amino reseptor 7BQY berada di wilayah yang disukai sebesar 98,3% (*favorable region*), 100% pada wilayah yang diizinkan (*allowed region*), dan 0% residu asam amino menempati area yang tidak diijinkan (*disallowed region*) (Gambar 3). Hal ini menandakan semua residu asam amino pada reseptor 7BQY dapat membentuk konformasi struktur protein yang stabil dan menyerupai konformasi protein yang sebenarnya. Pendekatan studi *in silico* memerlukan struktur protein dengan

konformasi yang semirip mungkin dengan keadaan sebenarnya karena akan menghasilkan pemodelan yang juga diharapkan mendekati keadaan sebenarnya.

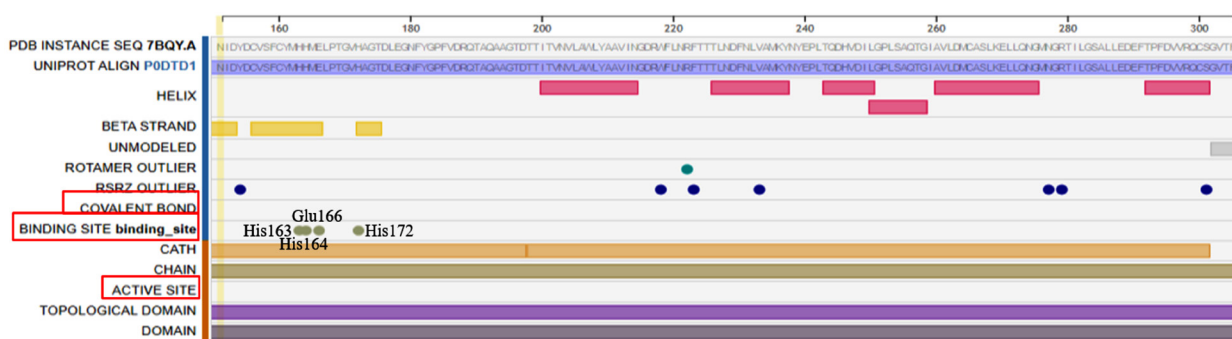
Struktur sekunder protein Mpro SARS-CoV-2 kode 7BQY yang didapatkan dari laman <https://www.rcsb.org/sequence/7BQY> menunjukkan area *active site*, *binding site*, dan *covalent bonding*. Area sisi aktif meliputi residu His41 dan Cys145; area *binding site* meliputi residu Thr26, Leu27, Phe140, Asn142, Gly143, Cys145, His163, His164, Glu166, His172; sedangkan area *covalent bonding* meliputi residu Cys145 (Gambar 4). Residu asam amino yang melingkupi area sisi aktif, *binding site*, dan *covalent bonding* berpotensi untuk memberikan pengaruh fungsional dari reseptor saat berikatan dengan ligan. Penelitian ini menggunakan 11 residu asam amino tersebut untuk menentukan persentase area cakupan inhibisi untuk mengevaluasi area penambatan ligan pada reseptor. Semakin besar nilai persentase area cakupan penambatan menunjukkan potensi inhibisi ligan yang besar terhadap reseptor.



Gambar 3. Plot Ramachandran Mpro SARS-CoV-2 Kode 7BQY: Bagian di Dalam Garis Biru Tua Merupakan Wilayah yang Disukai dan Bagian di Dalam Garis Biru Muda Merupakan Wilayah yang Diperbolehkan



(a)



(b)

Gambar 4. Sekuens Asam Amino Penyusun Reseptor 7BQY:
(a) Residu Asam Amino 1-150 dan (b) Residu Asam Amino 151-306

Prediksi Kemiripan Ligan dengan Senyawa Obat

Analisis aturan 5 Lipinski (*Lipinski Rule of Five* (Ro5) digunakan untuk memprediksi bioavailabilitas (kemampuan terserap tubuh) molekul ligan yang diuji sebagai senyawa obat. Kandidat senyawa obat dapat diberikan melalui oral dan dikatakan baik apabila hanya melanggar maksimal 1 kriteria dari Ro5, yaitu massa molar (*molecular weight* (MW)) < 500, *H-bond donors* (HBD) < 5, *H-bond acceptors* (HBA) < 10, dan Log P < 5.⁵⁴ Kriteria lainnya yang mendukung aturan Lipinski tersebut adalah nilai refraktivitas molar antara 40-130.⁶⁰

Hasil prediksi analisis Ro5 ligan uji dan ligan pembanding dapat dilihat pada Tabel 3. Sebanyak 26 dari 27 (~96%) senyawa fenolik madu diprediksi memiliki kemiripan dengan senyawa obat dengan baik, yaitu maksimal

melanggar 1 kriteria Ro5 (memenuhi 4-5 kriteria yang diuji). Hanya senyawa rutin yang tidak memenuhi Ro5. Adapun pada ligan pembanding, hanya 1 ligan pembanding yang diprediksi memiliki kemiripan dengan senyawa obat dengan baik, yaitu favipiravir (memenuhi 4 dari 5 kriteria yang diuji). Semua ligan yang dikategorikan memiliki kemiripan yang baik dengan senyawa obat dapat diberikan secara oral dan merupakan kandidat obat yang baik.

Prediksi Toksisitas Ligan

Toksisitas merupakan salah satu kriteria yang perlu dicermati agar diperoleh kandidat obat yang aman digunakan. Beberapa parameter terkait toksisitas diprediksi pada studi ini menggunakan admetSAR dan hasilnya dapat dilihat pada Tabel 4. Karakter ADMET (absorpsi, distribusi, metabolisme, ekskresi, toksisitas) suatu ligan sebagai kandidat obat dapat menjadi gambaran

Tabel 3. Analisis Lipinski Rule of Five Senyawa Fenolik Madu dan Ligan Pemanding

Ligan	MW (g/mol)	HBD	HBA	Log P	Refraktifitas Molar	Hasil
Ritonavir	720,94	0	10	0	0	2/5
Lopinavir	628,80	0	9	-0,19813	147,00	3/5
Remdesivir	602,58	0	13	1,99	122,59	3/5
Favipiravir	157,10	0	5	-0,81	29,59	4/5
Vallinic acid	168,15	0	4	-1,48	32,65	4/5
Syringic acid	198,17	0	5	-0,94	36,23	4/5
Rutin	512,53	0	16	-3,41	116,81	3/5
Quercetin	302,24	0	7	-1,95	63,97	5/5
Protocatechuic acid	154,12	0	4	-2,53	29,93	4/5
Pinocembrin	256,25	0	4	-0,40	56,85	5/5
Pinobanksin	272,25	0	5	-0,68	58,51	5/5
p-Hydroxybenzoic acid	138,12	0	3	-2,10	28,81	4/5
p-Coumaric acid	164,16	0	3	-2,10	36,59	4/5
Myricetin	318,25	0	8	-2,61	65,20	5/5
Luteolin	286,24	0	6	-1,66	62,32	5/5
Kaempferol	286,24	0	6	-1,51	62,86	5/5
Isorhamnetin	316,26	0	7	-1,05	67,93	5/5
Genistein	270,24	0	5	-1,05	62,42	5/5
Gallic acid	170,12	0	5	-2,96	31,05	4/5
Galangin	270,24	0	5	-0,68	58,51	5/5
Ferulic acid	194,18	0	4	-1,48	40,43	5/5
Ellagic acid	302,19	0	8	-1,94	60,53	5/5
Cinnamic acid	148,16	0	2	-1,27	32,24	4/5
Chrysin	254,24	0	4	-0,40	56,85	5/5
Chlorogenic acid	354,31	0	9	-4,20	70,52	5/5
Catechin	290,27	0	6	-1,71	64,56	5/5
Caffeic acid	180,16	0	4	-2,53	37,70	4/5
Apigenin	270,24	0	5	-1,00	61,09	5/5
4-(Dimethylamino) benzoic acid	165,19	0	2	-1,43	33,15	4/5
2-Hydroxycinnamic acid	164,16	0	3	-2,02	36,86	4/5
2-cis, 4-trans Abscisic acid	264,32	0	4	-0,95	57,17	5/5

Keterangan:

MW : *Molecular weight*/ bobot molekul

HBD: *hydrogen-bond donor*/ donor ikatan hidrogen

HBA: *hydrogen-bond acceptor*/penerima ikatan hidrogen

Log P: *octanol-water partition coefficient*/koefisien parsial oktanol-air

untuk memprediksi dosis terapeutik yang dapat digunakan.⁶¹

Sifat inhibisi *human ether-a-go-go-related gene* (hERG) dari semua ligan yang diuji, baik dari senyawa fenolik madu maupun ligan pembanding (senyawa obat) menunjukkan kategori inhibitor lemah terhadap hERG. Hal ini menandakan interaksi kandidat obat (ligan) tersebut dengan hERG posibilitasnya rendah, sehingga diprediksi tidak membahayakan ritme dan elektrifikasi jantung.⁶² Kategori inhibitor lemah merupakan kategori inhibisi terendah dengan $IC_{50} \geq 10 \mu M$.⁶³

Toksistas AMES merupakan parameter identifikasi potensi efek karsinogen genotoksik yang secara *in vitro* dilakukan pada bakteri *Salmonella typhimurium*.⁶⁴ Semua ligan yang diuji pada penelitian ini termasuk kategori tidak toksik. Sifat karsinogen pada prediksi toksistas admetSAR juga dikelompokkan berdasarkan kelas dan kategorinya. Karsinogenitas semua ligan uji termasuk kelas yang tidak berbahaya (*non-required*) dan tidak karsinogen.

Toksistas oral akut dikategorikan menjadi 4, yaitu kategori I (toksik dengan $LD_{50} < 50$ mg/kg BB), kategori II (*warning*, cukup toksik dengan $50 < LD_{50} < 500$ mg/kg BB), kategori III (*caution*, sedikit toksik dengan $500 > LD_{50} > 5,000$ mg/kg BB), dan kategori IV (*none required*, tidak toksik dengan $LD_{50} > 5,000$ mg/kg BB).⁶⁵ Kategori I dan II dikelompokkan sebagai kelompok toksik sedangkan kategori III dan IV dapat dikelompokkan kelompok non-toksik.⁶¹ Sebanyak 9 senyawa fenolik madu bersifat toksik dengan kategori II, yaitu *syringic acid*, *quercetin*, *pinocembrin*, *pinobanksin*, *myricetin*, *luteolin*, *kaempferol*, *galangin*, dan *ellagic acid*. Senyawa fenolik madu lainnya sebanyak 18 termasuk dalam kelompok non-toksik, baik dalam kategori III dan IV. Semua ligan pembanding senyawa antiviral sintetik bersifat non-toksik dan masuk dalam kategori III. Data prediksi toksistas LD_{50} dari perangkat admetSAR dapat digunakan sebagai acuan dalam pertimbangan penentuan dosis pada penelitian *in vivo*.

Energi Afinitas dan Interaksi Molekuler

Data energi afinitas (ΔG) didapatkan setelah simulasi penambatan molekuler selesai. Energi afinitas menunjukkan kekuatan ikatan yang terbentuk dari interaksi ligan dan reseptor. Semakin kecil (negatif) nilainya menunjukkan bahwa ligan semakin berpotensi untuk membentuk ikatan yang kuat dengan reseptor.

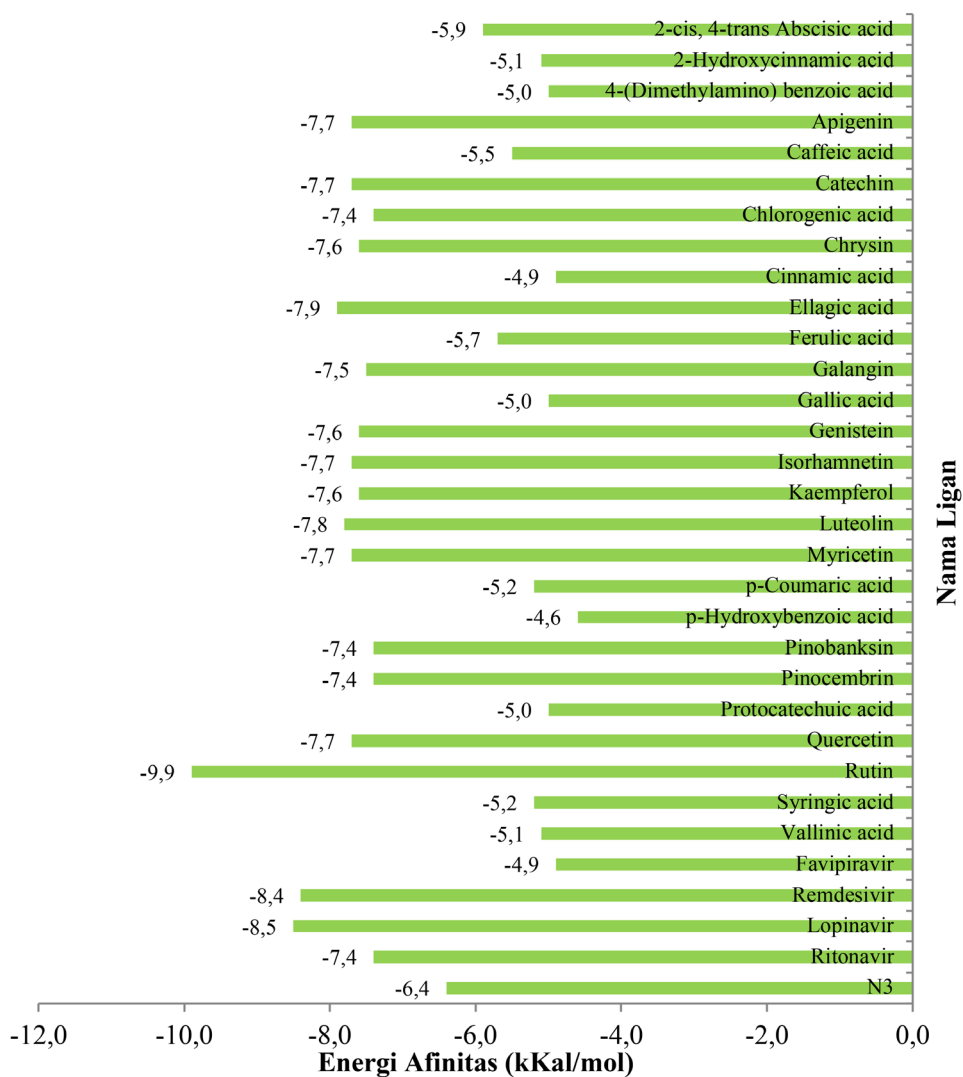
Ligan acuan N3 memiliki energi afinitas sebesar $-6,4$ kKal/mol. Sebanyak 15 dari 27 (~55%) senyawa fenolik madu memiliki nilai afinitas energi yang lebih rendah dari ligan acuan, yaitu *rutin*, *ellagic acid*, *luteolin*, *apigenin*, *catechin*, *isorhamnetin*, *myricetin*, *quercetin*, *chrysin*, *ganistein*, *kaempferol*, *galangin*, *chlorogenic acid*, *pinobanksin*, dan *pinocembrin*. Hal ini menunjukkan bahwa ke-15 senyawa fenolik tersebut diprediksi dapat membentuk ikatan yang kuat dengan reseptor Mpro SARS-CoV-2. Adapun ligan pembanding senyawa antiviral sintetik menunjukkan 3 dari 4 memiliki energi afinitas yang lebih rendah dari N3, yaitu ritonavir, lopinavir, dan remdesivir. Potensi ligan terbesar untuk terikat pada Mpro ini adalah senyawa rutin dari madu dengan nilai energi afinitas terendah, yaitu $-9,9$ kKal/mol (Gambar 5).

Selain kuatnya ikatan yang ditandai dengan semakin kecilnya energi afinitas, ketepatan ikatan antara reseptor dan ligan uji dibandingkan dengan ligan acuan inhibitor N3. Kesamaan dan cakupan area penambatan ikatan residu asam amino yang mendekati hingga lebih tinggi dari inhibitor N3 diprediksi sebagai inhibitor potensial.⁶⁶ Berdasarkan analisis kemiripan dengan ligan acuan N3 dan persentasi area cakupan, sebanyak 2 dari 27 senyawa fenolik madu memiliki persentasi kemiripan dengan N3 dan persentasi area cakupan lebih dari 60% sehingga diprediksi berpotensi untuk menginhibisi reseptor 7BQY secara kuat dan tepat. Kedua senyawa tersebut adalah rutin dan genistein. Sementara itu, 3 dari 4 ligan pembanding senyawa antiviral sintetik memiliki persentasi kemiripan dengan N3 dan cakupan inhibisi lebih dari 60%, yaitu remdesivir, lopinavir, dan ritonavir (Tabel 5).

Tabel 4. Analisis Toksisitas dengan AdmetSAR

Ligan	hERG	AMES Toxicity	Karsinogenitas		Toksisitas Oral Akut/ Rat LD50	
			Kelas (Danger/Warning/ Non-Required)	Kategori (Karsinogen/Tidak karsinogen)	Kategori	Dosis (mol/kg)
Ritonavir	inhibitor lemah (0,9774)	tidak toksik (0,7378)	non-required (0,5824)	tidak karsinogen (0,8664)	III (0,5962)	2,6154
Lopinavir	inhibitor lemah (0,8605)	tidak toksik (0,8049)	non-required (0,6710)	tidak karsinogen (0,7865)	III (0,6281)	2,2503
Remdesivir	inhibitor lemah (0,9295)	tidak toksik (0,6158)	non-required (0,5361)	tidak karsinogen (0,8293)	III (0,5357)	2,7169
Favipiravir	inhibitor lemah (0,9955)	tidak toksik (0,8216)	non-required (0,7452)	tidak karsinogen (0,9086)	III (0,5428)	2,1563
Vallinic acid	inhibitor lemah (0,9811)	tidak toksik (0,9419)	non-required (0,6294)	tidak karsinogen (0,9046)	III (0,4923)	1,871
Syringic acid	inhibitor lemah (0,9858)	tidak toksik (0,9342)	non-required (0,6294)	tidak karsinogen (0,7159)	II (0,4765)	2,5353
Rutin	inhibitor lemah (0,9402)	tidak toksik (0,5448)	non-required (0,6139)	tidak karsinogen (0,9630)	III (0,5196)	2,6138
Quercetin	inhibitor lemah (0,9781)	tidak toksik (0,7220)	non-required (0,6750)	tidak karsinogen (0,9450)	II (0,7348)	3,0002
Protocatechuic acid	inhibitor lemah (0,9818)	tidak toksik (0,9326)	non-required (0,6219)	tidak karsinogen (0,9154)	III (0,5059)	1,6414
Pinocembrin	inhibitor lemah (0,9640)	tidak toksik (0,9133)	non-required (0,6152)	tidak karsinogen (0,9364)	II (0,3682)	3,5110
Pinobanksin	inhibitor lemah (0,9795)	tidak toksik (0,9133)	non-required (0,6985)	tidak karsinogen (0,9363)	II (0,6238)	3,0825
p-Hydroxybenzoic acid	inhibitor lemah (0,9617)	tidak toksik (0,9826)	non-required (0,6300)	tidak karsinogen (0,8226)	III (0,5472)	1,3983
p-Coumaric acid	inhibitor lemah (0,9502)	tidak toksik (0,9521)	non-required (0,6034)	tidak karsinogen (0,8248)	III (0,4898)	1,3698
Myricetin	inhibitor lemah (0,9781)	tidak toksik (0,8161)	non-required (0,6750)	tidak karsinogen (0,9450)	II (0,7348)	3,02
Luteolin	inhibitor lemah (0,9781)	tidak toksik (0,8161)	non-required (0,6750)	tidak karsinogen (0,9450)	II (0,7348)	3,02
Kaempferol	inhibitor lemah (0,9795)	tidak toksik (0,9133)	non-required (0,6985)	tidak karsinogen (0,9363)	II (0,6238)	3,0825
Isorhamnetin	inhibitor lemah (0,9772)	tidak toksik (0,8494)	non-required (0,6176)	tidak karsinogen (0,9423)	III (0,7362)	2,7192
Genistein	inhibitor lemah (0,9569)	tidak toksik (0,9638)	non-required (0,7003)	tidak karsinogen (0,9276)	III (0,5830)	3,2988
Gallic acid	inhibitor lemah (0,9821)	tidak toksik (0,9146)	non-required (0,7405)	tidak karsinogen (0,9177)	III (0,6904)	1,867
Galangin	inhibitor lemah (0,9795)	tidak toksik (0,9133)	non-required (0,6985)	tidak karsinogen (0,9363)	II (0,6238)	3,0825
Ferulic acid	inhibitor lemah (0,9754)	tidak toksik (0,9132)	non-required (0,5903)	tidak karsinogen (0,9076)	IV (0,6265)	1,4314
Ellagic acid	inhibitor lemah (0,9721)	tidak toksik (0,9127)	non-required (0,6954)	tidak karsinogen (0,9582)	II (0,6020)	2,6213
Cinnamic acid	inhibitor lemah (0,9620)	tidak toksik (0,9722)	non-required (0,7458)	tidak karsinogen (0,5927)	III (0,8487)	1,7416
Chrysin	inhibitor lemah (0,9559)	tidak toksik (0,8906)	non-required (0,6044)	tidak karsinogen (0,9181)	III (0,7012)	2,6983
Chlorogenic acid	inhibitor lemah (0,9862)	tidak toksik (0,9132)	non-required (0,6128)	tidak karsinogen (0,9341)	III (0,7775)	2,5685
Catechin	inhibitor lemah (0,9666)	tidak toksik (0,7658)	non-required (0,5825)	tidak karsinogen (0,9539)	IV (0,6433)	1,87
Caffeic acid	inhibitor lemah (0,9763)	tidak toksik (0,9132)	non-required (0,5848)	tidak karsinogen (0,9183)	IV (0,5588)	1,4041
Apigenin	inhibitor lemah (0,9559)	tidak toksik (0,8906)	non-required (0,6044)	tidak karsinogen (0,9181)	III (0,7012)	2,6983
4-(Dimethylamino) benzoic acid	inhibitor lemah (0,9713)	tidak toksik (0,8278)	non-required (0,5503)	tidak karsinogen (0,5671)	III (0,7184)	2,1521
2-Hydroxycinnamic acid	inhibitor lemah (0,9513)	tidak toksik (0,9217)	non-required (0,6508)	tidak karsinogen (0,8663)	III (0,5872)	1,6615
2-cis, 4-trans Abscisic acid	inhibitor lemah (0,9832)	tidak toksik (0,8598)	non-required (0,5812)	tidak karsinogen (0,8479)	III (0,6395)	2,568

Catatan: angka di dalam tanda kurung () menunjukkan nilai probabilitas dengan rentang nilai 0 sampai 1



Gambar 5. Energi Afinitas Ikatan Ligan dan Reseptor Mpro SARS-CoV-2 Kode 7BQY

Tabel 5. Interaksi Molekuler Ligan dengan Reseptor Mpro SARS-CoV-2 7BQY

Ligan	Interaksi Molekul		Kemiripan dengan N3 (%)	Cakupan Area Penambatan (Sisi Aktif, Binding Site, dan Ikatan Kovalen) (%)
	Ikatan hidrogen	Interaksi hidrofobik		
N3	Gly143, Glu166, Gln189	Cys145, Met165, His164, His41, Tyr54, Asp187, Thr190, Ser46, Leu141, His163, Asn142, Phe140	100,00	72,73
Ritonavir	Gln189	Gln192, Thr190, Glu166, His163, Phe140, Leu141, Met165, Leu167, Asp187, Arg188, His41, His164, Met49, Leu27, Gly143, Thr26, Asn119, Thr25, Thr24	66,67	72,73
Lopinavir	0	Met165, Gln189, Pro168, Thr190, Leu167, Glu166, Arg188, Asp187, His41, His164, Leu141, Ser144, Gly143, Met49, Thr26, Thr25, Leu27, Phe140, His163	73,33	72,73
Remdesivir	Gly143, Ser144, Cys145, His163	His164, Gln189, Asp187, Met165, Leu141, Glu166, Asn142, Thr26, Met149, Thr25, Thr24, His41, Tyr52, Arg188, Tyr54	73,33	63,64
Favipiravir	His41, Tyr54	Asp187, Gln189, Arg188, His164, Met165	40,00	18,18

Ligan	Interaksi Molekul		Kemiripan dengan N3 (%)	Cakupan Area Penambatan (Sisi Aktif, Binding Site, dan Ikatan Kovalen) (%)
	Ikatan hidrogen	Interaksi hidrofobik		
Vallinic acid	Glu166	Met165, Gln189, Arg188, His164, His41, Asp187	40,00	27,27
Syringic acid	Tyr54	Met49, Arg188, Met165, His164, Cys145, His41, Gln189, Asp187	46,67	27,27
Rutin	Glu166, Cys145, Gly143, Thr26	His41, Asp187, Gln189, Met165, Arg188, His164, Leu141, Asn142, Met49, Thr25, Leu27	66,67	72,73
Quercetin	Gln192	His164, His41, Asp187, Arg188, Gln189, Pro168, Leu167, Ala191, Glu166, Thr190, Met165	46,67	27,27
Protocatechuic acid	Glu166	His164, Arg188, Gln189, Met165, His41, Asp187	40,00	27,27
Pinocembrin	0	His41, Gln189, Met165, Glu166, Thr190, Pro168, Arg188, Leu167, Asp187, His164	46,67	27,27
Pinobanksin	Glu166, Tyr54	Asp187, His41, His164, Met165, Leu167, Thr190, Gln189, Arg188	53,33	27,27
p-Hydroxybenzoic acid	Glu166	Met165, His164, His41, Asp187, Arg188, Gln189	40,00	27,27
p-Coumaric acid	His41	Glu166, Met165, Asp187, Gln189, Arg188	33,33	18,18
Myricetin	0	His41, His164, Met165, Glu166, Thr190, Gln192, Leu167, Gln189, Pro168, Arg188, Asp187	46,67	27,27
Luteolin	Gln192	Thr190, Ala191, Pro168, Leu167, His164, His41, Arg187, Met165, Gln189, Arg188, Glu166	46,67	27,27
Kaempferol	Gln192	His41, His164, Met165, Glu166, Leu167, Ala191, Thr190, Pro168, Gln189, Arg188, Asp187	46,67	27,27
Isorhamnetin	Gln192	Glu166, His164, Gln189, Leu167, Thr190, Pro168, Ala191, Met165, Asp187, Arg188, His41	46,67	27,27
Genistein	Tyr54	Arg188, Gln189, His164, Glu166, Met165, Leu141, Phe140, Asn142, His163, Cys145, Asp187, His41	80,00	63,64
Gallic acid	His41	Asp187, Arg188, Met165, Gln189, His164	33,33	18,18
Galangin	0	His164, Met165, Glu166, Pro168, Leu167, Thr190, Gln189, Arg188, Asp187, His41	46,67	27,27
Ferulic acid	0	His164, Tyr54, Gln189, Glu166, Leu167, Met165, Thr190, Gln192, Arg188, His41, Asp187	53,33	27,27
Ellagic acid	Gly143, His41	Cys145, Asn142, Arg188, Gln189, Met165, His164	46,67	45,45
Cinnamic acid	0	Glu166, Gln189, Met165, Asp187, His41, Arg188	33,33	18,18
Chrysin	0	His41, His164, Gln189, Glu166, Leu167, Pro168, Gln192, Thr190, Met165, Arg188, Asp187	46,67	27,27
Chlorogenic acid	His163, Ser144, Cys145, Glu166	Asp187, Arg188, Gln189, Met165, His41, Leu141, Asn142	60,00	45,45
Catechin	Tyr54, Glu166	Asp187, Arg188, Gln189, Pro168, Thr190, Leu167, Met165, His164, His41	53,33	27,27
Caffeic acid	0	His41, His164, Met165, Gln192, Glu166, Thr190, Gln189, Arg188	40,00	27,27
Apigenin	Tyr54, His163	Leu141, Glu166, Cys145, Phe140, Met49, Met165, His164, Asp187, Arg188, Gln189, His41	66,67	54,55
4-(Dimethylamino) benzoic acid	His41	His164, Met165, Glu166, Arg188, Asp187, Gln189	40,00	27,27
2-Hydroxycinnamic acid	His41, Tyr 54	Glu166, Gln189, Arg188, Met165, Asp187	40,00	18,18
2-cis, 4-trans Abscisic acid	Glu166	Gln189, Met49, His41, His164, Arg188, Met165, Asn142, Asp187	46,67	36,36

PEMBAHASAN

Preparasi terhadap reseptor dan ligan yang digunakan dalam simulasi penambatan molekuler penting dilakukan untuk mendapatkan hasil simulasi yang baik dan mendekati keadaan yang sebenarnya. Preparasi meliputi persiapan struktur reseptor dan ligan menjadi format *PDBQT, analisis stabilitas reseptor, skrining Ro5 ligan, dan prediksi toksisitas ligan. Preparasi format *PDBQT harus dilakukan karena hanya dalam format ini simulasi penambatan molekuler menggunakan perangkat AutoDockTools 1.5.6 dan AutoDock Vina dapat dijalankan.

Struktur kristal reseptor Mpro SARS-CoV-2 7BQY beresolusi 1.7 Å, lebih kecil dibandingkan 6LU7 (2.16 Å) yang ditemukan lebih awal oleh tim peneliti yang sama.⁵² Hal ini menunjukkan bahwa struktur kristal 7BQY memiliki kemiripan lebih tinggi terhadap struktur *native*-nya dibandingkan dengan reseptor 6LU7. Reseptor 7BQY memiliki seluruh residu asam amino yang berada di area yang diizinkan berdasarkan plot Ramachandran, sehingga strukturnya dapat dinyatakan stabil.⁶⁷ Dua indikator ini menunjukkan bahwa reseptor 7BQY memiliki stabilitas yang baik dan dapat digunakan dalam simulasi penambatan molekuler untuk mendapatkan hasil simulasi yang presisi dan mendekati keadaan yang sebenarnya.

Ligan-ligan yang digunakan dalam penelitian ini diskriminasi kemiripannya dengan karakter obat menggunakan aturan Lipinski Ro5 dan diprediksi toksisitasnya menggunakan perangkat admetSAR. Sebanyak 26 dari 27 senyawa fenolik madu yang digunakan memenuhi Ro5, sehingga 26 senyawa fenolik madu tersebut dapat disarankan untuk intervensi secara oral. Hanya senyawa rutin yang tidak memenuhi Ro5, sehingga tidak disarankan untuk intervensi secara oral. Hanya 1 dari 4 senyawa antiviral sintetik yang memenuhi Ro5 yaitu favipiravir, sehingga dapat disarankan untuk diberikan intervensi secara oral. Senyawa antiviral lainnya, yaitu remdesivir, lopinavir, dan ritonavir tidak

memenuhi Ro5, sehingga disarankan untuk intervensi selain oral. Selain skrining Ro5, ligan-ligan yang digunakan juga diprediksi karakter toksisitasnya dengan perangkat admetSAR. Seluruh ligan yang digunakan dalam penelitian ini (27 senyawa fenolik madu dan 4 senyawa antiviral sintetik) diprediksi aman terhadap kerja jantung (inhibitor lemah hERG), tidak toksik, dan bukan karsinogen. Semua ligan-ligan yang digunakan dalam penelitian ini diprediksi aman untuk digunakan.

Penambatan molekuler telah berhasil dilakukan menggunakan 27 senyawa fenolik dari madu dan 4 senyawa antiviral sintetik sebagai ligan pembanding. Energi afinitas dengan nilai yang lebih negatif dari ligan acuan N3 menunjukkan memiliki ikatan yang lebih kuat dengan reseptor sekaligus memiliki potensi inhibisi yang lebih tinggi dibandingkan dengan ligan acuan N3. Ligan acuan N3 memiliki energi afinitas sebesar -6,4 kKal/mol yang nilainya tidak lebih negatif dibandingkan 15 senyawa fenolik madu (*rutin, ellagic acid, luteolin, apigenin, catechin, isorhamnetin, myricetin, quercetin, chrysin, ganistein, kaempferol, galangin, chlorogenic acid, pinobanksin, dan pinocembrin*) dan 3 senyawa antiviral sintetik (ritonavir, lopinavir, dan remdesivir). Ligan-ligan dengan energi afinitas lebih negatif dari N3 menunjukkan ikatan dengan reseptor 7BQY yang lebih kuat. Hal ini serupa dengan hasil penelitian yang telah dilakukan oleh Shaldam dkk. terhadap 14 senyawa dari madu dan propolis yang ditambatkan dengan reseptor Mpro SARS-CoV-2 kode 6LU7.⁶⁸ Penelitian tersebut menggunakan enam ligan uji yang sama dengan penelitian ini, yaitu *chrysin, ellagic acid, kaempferol, p-coumaric acid, quercetin, dan syringic acid*. Hasil penelitian tersebut menunjukkan bahwa keenam senyawa tersebut dapat tertambat dengan reseptor, walaupun PDB ID Mpro yang digunakan berbeda. Ikatan antara *syringic acid* dan *p-coumaric* pada reseptor lebih lemah dibandingkan dengan ligan acuan

N3 (energi afinitas lebih positif, sekitar -5 kKal/mol), sedangkan ligan yang lainnya memiliki energi afinitas yang lebih kuat dan lebih negatif dibandingkan ligan acuan N3 (sekitar -7 kKal/mol).

Evaluasi terhadap kekuatan ikatan/energi afinitas antara reseptor dan ligan perlu dilakukan dengan menginvestigasi residu-residu asam amino dari reseptor yang membentuk ikatan dengan molekul ligan. Ligan perlu menduduki residu-residu asam amino yang tepat untuk memberikan pengaruh fungsional terhadap reseptor, termasuk pengaruh inhibisi. Dalam penelitian ini, digunakan ligan acuan N3 yang sudah tertambat pada struktur kristal 7BQY yang diasumsikan menempati residu-residu asam amino yang mempengaruhi inhibisi reseptor. Persentasi kemiripan interaksi ligan dan reseptor dengan ligan acuan N3 digunakan sebagai alat evaluasi ketepatan ligan menduduki area inhibisi dari reseptor.

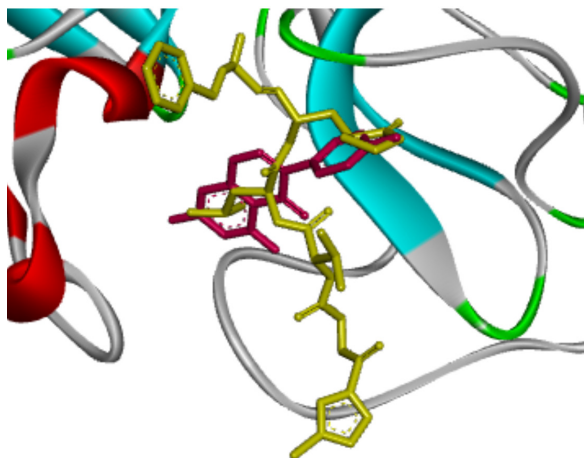
Selain itu, investigasi juga dilakukan terhadap interaksi ligan dengan residu-residu asam amino yang bertanggung jawab membentuk area *active site*, *binding site*, dan *covalent bonding* yang dapat dilihat pada sekuens struktur sekunder reseptor. *Active site* merupakan bagian reseptor yang digunakan untuk menerima substrat. Ikatan ligan dengan area *active site* akan menghambat kerja reseptor karena substrat alami tidak dapat menempel pada *active site*. *Binding site* merupakan bagian dari reseptor yang dapat berinteraksi secara alami dengan ligan-ligan lain dan dapat memberikan pengaruh fungsional reseptor. Interaksi antara ligan dengan area *binding site* diasumsikan dapat memberikan efek inhibisi pada reseptor. Residu asam amino yang dapat membentuk *covalent bonding* merupakan bagian yang secara alami dapat berinteraksi dengan ligan membentuk ikatan kovalen yang kekuatannya jauh lebih kuat dari ikatan hidrogen dan interaksi hidrofobik karena tergolong sebagai ikatan intramolekul. Residu-residu asam amino yang bertanggung jawab membentuk area *active*

site, *binding site*, dan *covalent bonding* juga digunakan sebagai alat evaluasi yang tergabung sebagai area cakupan inhibisi.

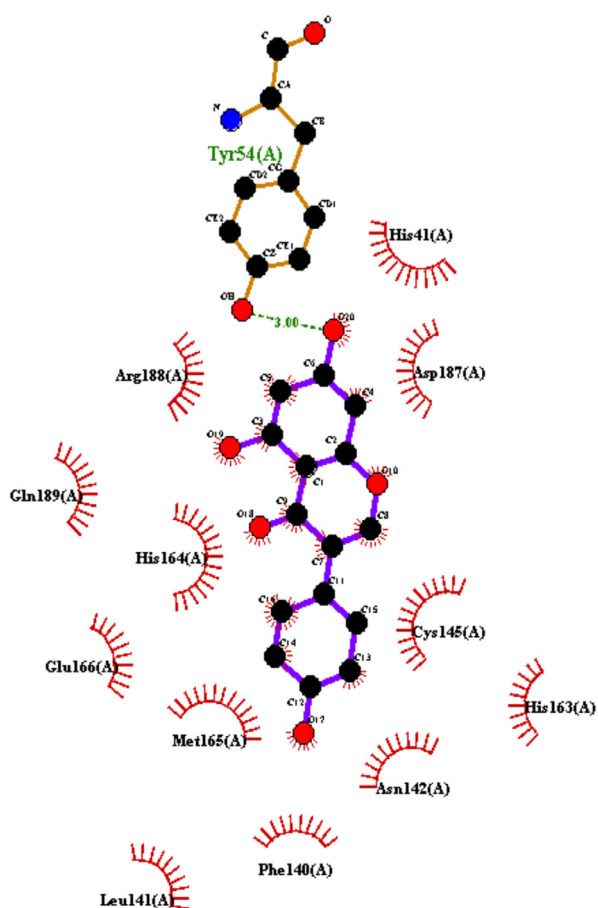
Hasil evaluasi menunjukkan bahwa hanya terdapat 2 senyawa fenolik madu yang memiliki kemiripan dengan ligan acuan N3 dan persentasi area cakupan lebih dari 60%, yaitu rutin dan genistein. Kedua senyawa ini juga memiliki energi afinitas yang lebih kuat (lebih negatif) dari ligan acuan N3. Dari kedua senyawa fenolik ini, hanya genistein yang juga memenuhi Ro5 Lipinski, sedangkan rutin tidak memenuhi Ro5. Intervensi terhadap penggunaan genistein dapat disarankan secara oral sedangkan rutin tidak disarankan secara oral.

Evaluasi juga dilakukan terhadap senyawa antiviral sintetis. Sebanyak 3 dari 4 senyawa antiviral sintetis yang digunakan memiliki persentasi kemiripan dengan ligan acuan N3 dan persentasi area cakupan inhibisi lebih dari 60%, yaitu remdesivir, ritonavir, dan lopinavir. Namun, ketiga senyawa antiviral sintetis ini tidak memenuhi Ro5 sehingga intervensi pemberian tidak disarankan secara oral.

Berdasarkan indikator-indikator yang diuji pada penelitian ini, kami menemukan bahwa genistein merupakan kandidat senyawa fenolik madu paling berpotensi sebagai inhibitor Mpro SARS-CoV-2 karena memiliki energi afinitas -7,6 kKal/mol, kemiripan 80% dengan N3, dan menempati 63,64% area cakupan penambatan, memenuhi semua Ro5 Lipinski, bersifat tidak toksik dan bukan karsinogen, serta diprediksi sebagai inhibitor lemah hERG. Visualisasi interaksi 3D dari genistein dapat dilihat pada Gambar 6 dan residu yang berinteraksi secara 2D dapat dilihat pada Gambar 7. Genistein merupakan isoflavon yang dilaporkan memiliki aktivitas antivirus, beberapa diantaranya ditujukan sebagai obat untuk melawan HIV,⁶⁹ herpes B,⁷⁰ dan *arenaviral hemorrhagic fever*.¹ Genistein dilaporkan dapat ditemukan dari madu akasia, ailanthus, kastanya, *savory*, dan timi (*thymus*).^{15,72}



Gambar 6. Visualisasi 3D Penambatan Molekuler Genistein (Merah Muda) Dibandingkan dengan Ligan Acuan N3 (Kuning) dengan Reseptor Mpro SARS-CoV-2 Kode 7BQY



Gambar 7. Residu Asam Amino Reseptor Mpro SARS-CoV-2 yang Berinteraksi dengan Genistein secara 2D

KESIMPULAN

Penambatan molekuler terhadap 27 senyawa fenolik dari madu dan 4 senyawa antiviral sintetik telah berhasil dilakukan. Berdasarkan skrining Ro5, prediksi toksisitas admetSAR, analisis energi afinitas, serta analisis interaksi molekuler yang meliputi kemiripan interaksi dengan N3 dan persentasi area cakupan inhibisi (*active site*, *binding site*, dan *covalent bonding*), genistein merupakan senyawa fenolik dari madu yang paling potensial dalam menghambat reseptor Mpro SARS-CoV-2. Adapun hasil studi *in silico* terhadap genistein yaitu intervensi dapat diberikan secara oral (memenuhi Ro5: 5/5), bersifat tidak toksik, bersifat bukan karsinogen, memiliki energi afinitas yang lebih kuat dibandingkan ligan pembanding N3 (-7,6 kKal/mol), memiliki interaksi molekuler yang mirip dengan N3 (80%), dan memiliki persentasi area cakupan inhibisi yang tinggi (63,64%). Penemuan dalam penelitian ini diharapkan dapat digunakan dalam penelitian selanjutnya baik secara *in vitro* maupun *in vivo*.

SARAN

Penelitian penambatan molekuler secara *in silico* senyawa fenolik madu dapat dilakukan menggunakan reseptor SARS-CoV-2 lainnya untuk melihat kompleksitas interaksi ligan dan reseptor. Perlu dilakukan penelitian lebih lanjut terkait efikasi senyawa fenolik madu secara *in vitro* dan *in vivo* dalam inhibisi replikasi virus SARS-CoV-2.

UCAPAN TERIMA KASIH

Penulis mengucapkan terima kasih kepada Cianciosi *et al.* (2018) atas studi literatur terhadap senyawa fenolik madu dan Liu *et al.* (2020) yang telah melakukan penelitian dan mendepositkan struktur kristal Mpro SARS-CoV-2 kode 7BQY.

DAFTAR PUSTAKA

1. Zhu N, Zhang D, Wang W, Li X, Yang B, Song J, et al. A Novel Coronavirus from Patients with Pneumonia in China, 2019. *N Engl J Med.* 2020 Feb;382(8):727–33.

2. Ullrich S, Nitsche C. The SARS-CoV-2 main protease as drug target. *Bioorganic Med Chem Lett.* 2020 Sep;30(17):127377.
3. Khan SA, Al-Balushi K. Combating COVID-19: The role of drug repurposing and medicinal plants. *J Infect Public Health.* 2021 Apr;14(4):495–503.
4. Jones SL, Jones HR, Thrasyvoulou A. Disseminating research about bee products. A review of articles published in the *Journal of Apicultural Research* over the past fifty years. *J ApiProduct ApiMedical Sci.* 2011;3(3):105–16.
5. Agus A, Agussalim, Nurliyani, Umami N, Budisatria IGS. Evaluation of antioxidant activity, phenolic, flavonoid and vitamin C content of several honeys produced by the Indonesian stingless bee: *Tetragonula laeviceps*. *Livest Res Rural Dev.* 2019;31(10):2014–20.
6. Biluca FC, de Gois JS, Schulz M, Braghini F, Gonzaga LV, Maltez HF, et al. Phenolic compounds, antioxidant capacity and bioaccessibility of minerals of stingless bee honey (*Meliponinae*). *J Food Compos Anal.* 2017;63:89–97.
7. Cheung Y, Meenu M, Yu X, Xu B. Phenolic acids and flavonoids profiles of commercial honey from different floral sources and geographic sources. *Int J Food Prop.* 2019;22(1):290–308.
8. Ciucure CT, Geană E-I. Phenolic compounds profile and biochemical properties of honeys in relationship to the honey floral sources. *Phytochem Anal.* 2019 Jul;30(4):481–92.
9. Combarros-Fuertes P, Estevinho LM, Dias LG, Castro JM, Tomás-Barberán FA, Tornadijo ME, et al. Bioactive components and antioxidant and antibacterial activities of different varieties of honey: a screening prior to clinical application. *J Agric Food Chem.* 2019;67(2):688–98.
10. Mahnot NK, Saikia S, Mahanta CL. Quality characterization and effect of sonication time on bioactive properties of honey from North East India. *J Food Sci Technol.* 2019 Feb;56(2):724–36.
11. Mohammed MEA, Shati AA, Alfaifi MY, Elbehairi SEI, Alshehri MA, Alhag SK, et al. Acacia honey from different altitudes: total phenols and flavonoids, laser-induced fluorescence (LIF) spectra, and anticancer activity. *J Int Med Res.* 2020 Aug;48(8):1–12.
12. Riswahyuli Y, Rohman A, Setyabudi FMCS, Raharjo S. Evaluation of phenolic content and free radical scavenging activity of Indonesia wild honey collected from seven different regions. *J Food Res.* 2019;8(6):94–103.
13. Silva TMS, dos Santos FP, Evangelista-Rodrigues A, da Silva EMS, da Silva GS, de Novais JS, et al. Phenolic compounds, melissopalynological, physicochemical analysis and antioxidant activity of jandaira (*Melipona subnitida*) honey. *J Food Compos Anal.* 2013 Feb;29(1):10–8.
14. Wieczorek J, Pietrzak M, Pomianowski J, Wieczorek Z. Honey as a source of bioactive compounds. *Polish J Nat Sci.* 2014;29(3):275–85.
15. Cianciosi D, Forbes-Hernández TY, Afrin S, Gasparrini M, Reboredo-Rodriguez P, Manna PP, et al. Phenolic compounds in honey and their associated health benefits: A review. *Molecules.* 2018;23(9):2322.
16. Albaridi NA. Antibacterial potency of honey. *Hindawi Int J Microbiol.* 2019;2019:2464507.
17. Almasaudi SB, Al-Nahari AAM, Abd El-Ghany ESM, Barbour E, Al Muhayawi SM, Al-Jaouni S, et al. Antimicrobial effect of different types of honey on *Staphylococcus aureus*. *Saudi J Biol Sci.* 2017;24:1255–61.
18. Anand S, Deighton M, Livanos G, Pang ECK, Mantri N. Agastache honey has superior antifungal activity in comparison with important commercial honeys. *Sci Rep.* 2019;9:18197.
19. Anyanwu, C.U. Investigation of in vitro antifungal activity of honey. *J Med Plants Res.* 2012;6(18):3512–6.
20. Brutscher LM, Daughenbaugh KF, Flenniken ML. Antiviral defense mechanisms in honey bees. *Curr Opin Insect Sci.* 2015;10:71–82.
21. Candiracci M, Citterio B, Diamantini G, Blasa M, Accorsi A, Piatti E. Honey flavonoids, natural antifungal agents against *Candida albicans*. *Int J Food Prop.* 2011;14(4):799–808.
22. Libonatti C, Varela S, Basualdo M. Antibacterial activity of honey: A review of honey around the world. *J Microbiol Antimicrob.* 2014;6(3):51–6.
23. Mandal MD, Mandal S. Honey: Its medicinal property and antibacterial activity. *Asian Pac J Trop Biomed.* 2011;1(2):154–60.

24. Moussa A, Noureddine D, Saad A, Abdelmelek M, Abdelkader B. Antifungal activity of four honeys of different types from Algeria against pathogenic yeast: *Candida albicans* and *Rhodotorula* sp. *Asian Pac J Trop Biomed.* 2012;2(7):554–7.
25. Shahzad A, Cohrs RJ. In vitro antiviral activity of honey against varicella zoster virus (VZV): A translational medicine study for potential remedy for shingles. *Transl Biomed.* 2012;3(2):2.
26. Watanabe K, Rahmasari R, Matsunaga A, Haruyama T, Kobayashi N. Anti-influenza viral effects of honey in vitro: Potent high activity of Manuka honey. *Arch Med Res.* 2014;45(5):359–65.
27. Ahmed S, Othman NH. The anti-cancer effects of Tualang honey in modulating breast carcinogenesis: An experimental animal study. *BMC Complement Altern Med.* 2017;17:208.
28. Borsato DM, Prudente AS, Döll-Boscardin PM, Borsato A V, Luz CFP, Maia BHLNS, et al. Topical Anti-inflammatory activity of a monofloral honey of *Mimosa scabrella* Provided by *Melipona marginata* during winter in Southern Brazil. *J Med Food.* 2014;17(7):817–25.
29. Chua LS, Rahaman NLA, Adnan NA, Eddie Tan TT. Antioxidant activity of three honey samples in relation with their biochemical components. *J Anal Methods Chem.* 2013;2013:313798.
30. Djakaria SA, Batubara I, Raffiudin R. Antioxidant and antibacterial activity of selected Indonesian honey against bacteria of acne. *J Kim Sains dan Apl.* 2020;23(8):267–75.
31. Gül A, Pehlivan T. Antioxidant activities of some monofloral honey types produced across Turkey. *Saudi J Biol Sci.* 2018;25(6):1056–65.
32. Ibrahim H, Hajdari A. Phenolic and flavonoid content, and antioxidant activity of honey from Kosovo. *J Apic Res.* 2020;59(4):452–7.
33. Khan SU, Anjum SI, Rahman K, Ansari MJ, Khan WU, Kamal S, et al. Honey: Single food stuff comprises many drugs. *Saudi J Biol Sci.* 2018 Feb;25(2):320–5.
34. Ruiz-Ruiz JC, Matus-Basto AJ, Acereto-Escoffé P, Segura-Campos MR. Antioxidant and anti-inflammatory activities of phenolic compounds isolated from *Melipona beecheii* honey. *Food Agric Immunol.* 2017;28(6):1424–37.
35. Sumarlin LO, Muawanah A, Afandi FR, Adawiah. Inhibitory activity of HEP-2 Cells by honey from Indonesia. *J Kim Sains dan Apl.* 2019;22(6):317–25.
36. Dar AM, Mir S. Molecular Docking: Approaches, Types, Applications and Basic Challenges. *J Anal Bioanal Tech.* 2017;08(02):8–10.
37. Meng X-Y, Zhang H-X, Mezei M, Cui M. Molecular docking: a powerful approach for structure-based drug discovery. *Curr Comput Aided-Drug Des.* 2012;7(2):146–57.
38. Schleinkofer K, Wang T, Wade RC. Molecular Docking. *Encycl Ref Genomics Proteomics Mol Med.* 2006;443:1149–53.
39. Trott O, Olson AJ. AutoDock Vina: Improving the speed and accuracy of docking with a new scoring function, efficient optimization, and multithreading. *J Comput Chem.* 2009;31:455–61.
40. Morris GM, Ruth H, Lindstrom W, Sanner MF, Belew RK, Goodsell DS, et al. Software news and updates AutoDock4 and AutoDockTools4: Automated docking with selective receptor flexibility. *J Comput Chem.* 2009 Dec;30(16):2785–91.
41. BIOVIA. Discovery Studio Visualizer. Dassault Systèmes. 2020.
42. Wallace AC, Laskowski RA, Thornton JM. Ligplot: A program to generate schematic diagrams of protein-ligand interactions. *Protein Eng Des Sel.* 1995 Feb;8(2):127–34.
43. O’Boyle NM, Banck M, James CA, Morley C, Vandermeersch T, Hutchison GR. Open Babel: An Open chemical toolbox. *J Cheminform.* 2011 Oct;3(10):33.
44. Open Babel. The Open Babel Package, version 2.3.1.
45. [ACD] ACD/ChemSketch, version 2016.1. 2020.
46. Costanzo M, De Giglio MAR, Roviello GN. SARS-CoV-2: Recent reports on antiviral therapies based on lopinavir/ritonavir, darunavir/umifenovir, hydroxychloroquine, remdesivir, favipiravir and other drugs for the treatment of the new Coronavirus. *Curr Med Chem.* 2020;27:4536–41.

47. Hull MW, Montaner JSG. Ritonavir-boosted protease inhibitors in HIV therapy. *Ann Med*. 2011 Aug;43(5):375–88.
48. Mangum EM, Graham KK. Lopinavir-Ritonavir: A new protease inhibitor. *Pharmacotherapy*. 2001 Nov;21(11):1352–63.
49. Furuta Y, Komeno T, Nakamura T. Favipiravir (T-705), a broad spectrum inhibitor of viral RNA polymerase. Vol. 93, *Proceedings of the Japan Academy Series B: Physical and Biological Sciences*. Japan Academy; 2017. p. 449–63.
50. Konkolova E, Dejmek M, Hřebabecký H, Šála M, Böserle J, Nencka R, et al. Remdesivir triphosphate can efficiently inhibit the RNA-dependent RNA polymerase from various flaviviruses. *Antiviral Res*. 2020 Oct;182:104899.
51. Liu X, Zhang B, Jin Z, Yang H, Rao Z. 7BQY: The Crystal Structure of Covid-19 Main Protease in Complex With an Inhibitor N3 at 1.7 Angstrom. 2020.
52. Jin Z, Du X, Xu Y, Deng Y, Liu M, Zhao Y, et al. Structure of Mpro from SARS-CoV-2 and discovery of its inhibitors. *Nature*. 2020 Jun;582(7811):289–93.
53. Prisant MG, Williams CJ, Chen VB, Richardson JS, Richardson DC. New tools in MolProbity validation: CaBLAM for CryoEM backbone, UnDowser to rethink “waters,” and NGL Viewer to recapture online 3D graphics. *Protein Sci*. 2020 Jan;29:315–29.
54. Lipinski CA, Lombardo F, Dominy BW, Feeney PJ. Experimental and computational approaches to estimate solubility and permeability in drug discovery and development settings. *Adv Drug Deliv Rev*. 2001 Mar;46(1–3):3–26.
55. Cheng F, Li W, Zhou Y, Shen J, Wu Z, Liu G, et al. AdmetSAR: A comprehensive source and free tool for assessment of chemical ADMET properties. *J Chem Inf Model*. 2012 Nov;52(11):3099–105.
56. Christian Baber J, Thompson DC, Cross JB, Humblet C. GARD: A generally applicable replacement for RMSD. *J Chem Inf Model*. 2009 Aug;49(8):1889–900.
57. Lu H-M, Yin D-C, Ye Y-J, Luo H-M, Geng L-Q, Li H-S, et al. Correlation between protein sequence similarity and X-Ray diffraction quality in the Protein Data Bank. *Protein Pept Lett*. 2009 Jan;16(1):50–5.
58. Laskowski RA, Furnham N, Thornton JM. The Ramachandran plot and protein structure validation. In: Bansal M, Srinivasan N, editors. *Biomolecular forms and functions*. Toh Tuck Link: World Scientific Publishing; 2013. p 62–75. doi:10.1142/9789814449144_0005
59. Xiong J. *Essential bioinformatics*. Cambridge: Cambridge University Press; 2006.
60. Ghose AK, Viswanadhan VN, Wendoloski JJ. A knowledge-based approach in designing combinatorial or medicinal chemistry libraries for drug discovery. 1. A qualitative and quantitative characterization of known drug databases. *J Comb Chem*. 1999;1(1):55–68.
61. Guan L, Yang H, Cai Y, Sun L, Di P, Li W, et al. ADMET-score-a comprehensive scoring function for evaluation of chemical drug-likeness. *Medchemcomm*. 2019 Jan;10(1):148–57.
62. Kalyaanamoorthy S, Barakat KH. Development of safe drugs: the hERG challenge. *Med Res Rev*. 2018;38(2):525–55.
63. Marchese Robinson RL, Glen RC, Mitchell JBO. Development and comparison of hERG blocker classifiers: Assessment on different datasets yields markedly different results. *Mol Inform*. 2011 May;30(5):443–58.
64. Föllmann W, Degen G, Oesch F, Hengstler JG. Ames test. In: Maloy S, Hughes K, editors. *London: Academic Press*; 2013. p 104–7.
65. Environmental Protection Agency US [EPA U. Chapter 7: Precautionary Statements. In: *Office of Pesticide Programs (OPP) Label Review Manual*. 2018. p. 7–2 – 7–9.
66. Ferdian PR, Elfirta RR, Emilia Q, Ikhwan AZN. Inhibitory potential of black seed (*Nigella sativa* L.) bioactive compounds towards main protease of SARS-CoV-2: in silico study. *Ann Bogor*. 2020;24(2):81–94.
67. Ho BK, Brasseur R. The Ramachandran plots of glycine and pre-proline. *BMC Struct Biol*. 2005 Aug;5(1):14.
68. Shaldam MA, Yahya G, Mohamed NH, Abdel-Daim MM, Naggar Y Al. In silico screening of potent bioactive compounds from honey bee products against COVID-19 target enzymes. *ChemRxiv*. ChemRxiv; 2020.

69. Sauter D, Schwarz S, Wang K, Zhang R, Sun B, Schwarz W. Genistein as antiviral drug against HIV ion channel. *Planta Med.* 2014 Jun;80(8–9):682–7.
70. LeCher JC, Diep N, Krug PW, Hilliard JK. Genistein has antiviral activity against Herpes B virus and acts synergistically with antiviral treatments to reduce effective dose. *Viruses.* 2019 May;11(6):499.
71. Vela EM, Knostman KA, Mott JM, Warren RL, Garver JN, Vela LJ, et al. Genistein, a general kinase inhibitor, as a potential antiviral for arenaviral hemorrhagic fever as described in the Pirital virus-Syrian golden hamster model. *Antiviral Res.* 2010 Sep;87(3):318–28.
72. Pichichero E, Canuti L, Canini A. Characterisation of the phenolic and flavonoid fractions and antioxidant power of Italian honeys of different botanical origin. *J Sci Food Agric.* 2009 Mar;89(4):609–16.

Faktor-faktor yang Memengaruhi Praktik Vaksinasi Rabies pada Anjing di Kecamatan Cililin Kabupaten Bandung Barat dengan Pendekatan *Health Belief Model*

Factors Affecting Rabies Vaccination Practices in Dogs in Cililin District, West Bandung Regency with the Health Belief Model Approach

Maria Lidwina Soetanto,^{1*} Okta Wismandanu,¹ dan Irvan Afriandi²

¹Program Studi Kedokteran Hewan, Fakultas Kedokteran, Universitas Padjadjaran, Jl. Raya Bandung Sumedang KM.21, Hegarmanah, Kecamatan Jatinangor, Kabupaten Sumedang, Jawa Barat, Indonesia

²Departemen Ilmu Kesehatan Masyarakat, Fakultas Kedokteran, Universitas Padjadjaran, Jl. Eijkman No. 38, Bandung, Jawa Barat, Indonesia

*Korespondensi Penulis : marialidwina97@gmail.com

Submitted: 17-08-2020; Revised: 20-08-2021; Accepted: 17-09-2021

DOI: <https://doi.org/10.22435/mpk.v3i1i3.3385>

Abstrak

Rabies merupakan penyakit viral zoonotik yang menyerang semua hewan berdarah panas dan manusia melalui gigitan. Penyakit rabies bertanggung jawab atas lebih dari 3,7 juta *Disability Adjusted Life Year* (DALYs) setiap tahunnya. Diketahui bahwa 95% dari jumlah kematian manusia berasal dari gigitan anjing. Kematian akibat penyakit rabies lebih banyak terjadi di daerah perdesaan karena akses informasi cenderung minim, sehingga masyarakat tidak memiliki pengetahuan tentang pencegahan-pencegahan terhadap penyakit rabies. Penelitian ini didesain untuk mengetahui persepsi masyarakat tentang penyakit rabies dan berbagai kemungkinan tindakan intervensi rabies. Desain penelitian yang digunakan adalah kasus kontrol dengan metode pengambilan data menggunakan kuesioner. Konsep utama *Health Belief Model* (HBM) dipilih karena memiliki fungsi untuk memprediksi keyakinan individu. Keyakinan individu ini kemudian akan memengaruhi praktik individu dalam melaksanakan vaksinasi rabies. Pada penelitian ini, diketahui bahwa praktik vaksinasi rabies oleh pemilik memiliki hubungan yang sangat signifikan dengan pengetahuan terkait rabies sebagai penyakit berbahaya dan keyakinan individu yang ditinjau melalui konsep HBM. Faktor keyakinan individu yang memiliki hubungan signifikan adalah variabel *severity* dan *self efficacy*. Hasil penelitian ini dapat menjadi sumber informasi dan pertimbangan bagi pemangku kebijakan di Indonesia dalam membuat program-program terkait pencegahan penyakit rabies. Studi pada wilayah target, dapat memberikan pengetahuan karakteristik penduduk, sehingga program penyuluhan dapat tepat sasaran dan akhirnya mampu menurunkan angka kejadian penyakit rabies secara keseluruhan.

Kata kunci: rabies; zoonosis; anjing; vaksinasi rabies; *Health Belief Model*

Abstract

Rabies is a zoonotic viral disease that attacks all warm-blooded animals and humans through bites. Rabies is responsible for more than 3.7 million peoples Disability Adjusted Life Years (DALYs) annually. It is known that 95% of human deaths are from dog bites. Deaths due to rabies are common in rural

areas because access to information tends to be minimal, so that people do not have knowledge about prevention of rabies. This study was designed to determine public's perceptions of rabies and various possible rabies interventions. The research used a case control method with data collection using a questionnaire. The main concept of the Health Belief Model (HBM) was chosen because it has a function to predict individual beliefs. This individual beliefs will then influence the individual's practice in carrying out rabies vaccination. In this study, it is known that the practice of rabies vaccination by the owner has a very significant relationship with knowledge related to rabies as a dangerous disease and individual beliefs that are reviewed through the HBM concept. Individual belief factors that have a significant relationship are severity and self efficacy variables. The results of this study can be a source of information and consideration for policy makers in Indonesia in making programs related to rabies prevention. Studies in the target area can provide knowledge about the characteristics of the population, so that the extension program can be conducted right on target and ultimately be able to reduce the overall incidence of rabies.

Keywords: rabies; zoonoses; dogs; rabies vaccination; Health Belief Model

PENDAHULUAN

Rabies merupakan penyakit *zoonotik* yaitu penyakit yang dapat ditularkan oleh hewan ke manusia melalui jilatan atau gigitan hewan yang telah terjangkit virus rabies seperti anjing, kucing, kera, rubah merah, musang, serigala, racon, dan kelelawar.¹ Virus rabies adalah *single stranded* RNA dari genus *Lyssavirus*, famili *Rhabdoviridae* yang berbentuk seperti peluru berukuran 180 nm x 75 nm.² Penyakit rabies endemik di semua benua, kecuali benua Antartika.³ Sekitar 59.000 orang per tahun meninggal akibat rabies dan 95% dari jumlah tersebut berasal dari gigitan anjing.⁴ Kerugian ekonomi dunia yang disebabkan oleh penyakit rabies diperkirakan mencapai US\$ 8,6 milyar setiap tahunnya.⁵ Indonesia sendiri memasukkan rabies ke dalam daftar Penyakit Hewan Menular Strategis (PHMS) prioritas yang penting karena kehadirannya memiliki dampak terhadap sosial ekonomi dan kesehatan masyarakat. Sebanyak 26 provinsi dari jumlah total 34 provinsi di Indonesia, masih berstatus endemis.⁶

Wilayah Jawa Barat hingga saat ini masih termasuk dalam daerah endemis rabies yang dibagi menjadi daerah tertular rabies, daerah terancam rabies dan daerah bebas rabies. Daerah tertular rabies yaitu Kabupaten Bandung, Cianjur, Garut, Tasikmalaya, dan Kota/Kabupaten Sukabumi.⁷

Vaksinasi hewan penular rabies dengan fokus utama pada anjing harus mencakup minimal 70% setiap tahun. Dengan memvaksinasi 70% populasi anjing di daerah yang terdapat penyakit rabies, jumlah kasus kematian manusia dapat dengan cepat turun mendekati angka 0. Sampai saat ini belum terdapat obat yang efektif untuk menyembuhkan rabies, akan tetapi pencegahan dan pengenalan dini terhadap langkah-langkah pencegahan dapat meminimalisir terjadinya kasus kematian akibat rabies.³ Berdasarkan data Dinas Perikanan dan Peternakan Kabupaten Bandung Barat, diketahui cakupan vaksinasi wilayah Kabupaten Bandung Barat adalah 75,4%. Namun demikian, jumlah ini diduga *over* estimasi. Hal ini disebabkan karena pemerintah sendiri tidak mengetahui jumlah populasi anjing dengan tepat, sehingga angka cakupan vaksinasi lebih tinggi dari angka yang sesungguhnya. Populasi anjing yang dapat dihitung merupakan anjing yang berpemilik namun populasi anjing liar tidak diketahui secara pasti. Daerah Kabupaten Bandung Barat sendiri merupakan wilayah berbukit-bukit dengan ketinggian dan kemiringan yang variatif (dataran terendah pada ketinggian 125 m dpl dan dataran tertinggi pada ketinggian 2.150 m dpl).⁸ Pada musim hujan diketahui bahwa anjing-anjing liar dari dataran tinggi seringkali turun ke wilayah penduduk untuk

mencari tempat berteduh dan makanan. Hal inilah yang memungkinkan terjadinya kontak antara anjing liar dengan anjing berpeliharaan, sehingga penularan rabies dapat terjadi. Upaya pemerintah untuk mengendalikan ancaman penyakit rabies antara lain surveilans berbasis risiko, surveilans aktif, vaksinasi massal, serosurvei post vaksinasi, dan monitoring post vaksinasi untuk estimasi populasi HPR.⁷

Penelitian dilakukan di Kabupaten Bandung Barat khususnya Kecamatan Cililin. Kecamatan Cililin sendiri memiliki luas 77,79 km² dengan jumlah pemilik anjing terbanyak di Kabupaten Bandung Barat. Lokasi penelitian dipilih dengan mempertimbangkan Kabupaten Bandung Barat sebagai daerah yang dinyatakan positif rabies pada tahun 2019. Selain itu, Kecamatan Cililin merupakan salah satu daerah yang memiliki populasi anjing berpeliharaan terbanyak dan terdekat dari kawasan tempat tinggal korban yang diduga positif rabies pada tahun 2019. Penelitian ini didesain untuk mengetahui persepsi masyarakat tentang penyakit rabies dan berbagai kemungkinan tindakan intervensi rabies. Pengetahuan ini dapat berfungsi untuk mengembangkan strategi yang bertujuan mengendalikan penyakit. Penelitian serupa yang menilai tindakan pencegahan rabies menggunakan konsep HBM di Abadeh, Iran, menjelaskan terdapat 3 faktor utama yang mempengaruhi keyakinan individu dalam melaksanakan praktik vaksinasi rabies yakni pengetahuan pemilik, *benefits*, dan *cues to action*.⁹ Berdasarkan penelitian yang telah dilakukan sebelumnya, diketahui bahwa faktor yang paling berpengaruh terhadap pengetahuan, sikap, dan praktik adalah lokasi tempat tinggal.¹⁰ Pada lokasi tempat tinggal seperti perdesaan kematian akibat penyakit rabies lebih banyak terjadi.¹¹ Hal ini dikarenakan akses informasi cenderung minim, sehingga masyarakat tidak memiliki pengetahuan tentang pencegahan-pencegahan terhadap penyakit rabies. Dengan demikian, penelitian ini didesain untuk mengetahui berbagai faktor yang berhubungan terhadap praktik vaksinasi rabies pada anjing oleh pemilik menggunakan konsep HBM.

METODE

Penelitian ini merupakan penelitian kasus kontrol dengan responden pemilik anjing di wilayah Kecamatan Cililin, Kabupaten Bandung Barat. Kecamatan Cililin sendiri dikategorikan sebagai kawasan perdesaan dengan situasi rabies daerah tertular ringan. Penelitian ini telah mendapatkan persetujuan etik dari Komisi Etik Penelitian Universitas Padjadjaran Bandung dengan No. 287/UN6.KEP/EC/2020. Jumlah pemilik anjing di Kecamatan Cililin diketahui sebanyak 159 orang. Penentuan jumlah sampel yang diperlukan, dihitung menggunakan rumus analitik komparatif kategorikal tidak berpasangan. Berdasarkan perhitungan, didapatkan besar sampel kasus minimal yang harus diambil sebanyak 38 orang pemilik anjing, dengan perbandingan besar sampel kasus antara sampel kontrol = 1:1, dimana sampel kasus terdiri dari 38 responden sebagai kelompok kasus dan 38 responden sebagai kelompok kontrol, sehingga jumlah sampel keseluruhan adalah 76 sampel. Penambahan sebanyak 10% dilakukan untuk mengantisipasi ketidaklengkapan data responden. Dengan demikian, total sampel yang dikumpulkan pada penelitian ini adalah sebanyak 90 responden (45 responden pada kelompok kasus dan 45 responden pada kelompok kontrol). Kelompok kontrol adalah pemilik anjing yang memberikan vaksinasi rabies pada anjingnya, sedangkan kelompok kasus merupakan pemilik anjing yang tidak memberikan vaksinasi rabies pada anjingnya. Pertanyaan diberikan kepada responden dengan kuesioner tertutup.

Populasi penelitian ini adalah pemilik hewan yang memiliki anjing berusia ≥ 3 bulan minimal 1 ekor. Anjing harus berusia ≥ 3 bulan, karena apabila anjing berusia di bawah 3 bulan, masih memiliki antibodi maternal, sehingga titer antibodi protektif yang dihasilkan pasca vaksinasi relatif rendah jika dibandingkan dengan anjing berusia ≥ 3 bulan.¹² Oleh sebab itu, vaksinasi rabies umumnya diberikan pada anjing usia ≥ 3 bulan. Kriteria inklusi adalah responden berdomisili di Kecamatan Cililin, berumur ≥ 18 tahun sering atau pernah membiarkan anjingnya

berkelieran tanpa pengawasannya, memiliki hewan peliharaan anjing minimal 1 ekor (berusia minimal 3 bulan), anjing bebas berkelieran, tidak diikat atau dikandangan oleh pemilik.

Faktor yang diteliti pada penelitian ini adalah pengetahuan pemilik tentang rabies, perilaku responden yang ditinjau berdasarkan *susceptibility, severity, benefits, barriers, cues to action, dan self efficacy* terhadap praktik vaksinasi rabies oleh pemilik sebagai tindakan preventif. Metode statistik yang digunakan untuk melihat kemaknaan dan besarnya hubungan antara variabel adalah uji *Chi Square* (X^2). Kejelasan tentang dinamika hubungan antara faktor resiko dan faktor efek dilihat melalui rasio *odds* (OR). Nilai P alpha yang digunakan dalam penelitian ini adalah 0,05. Analisis data dilakukan menggunakan program SPSS versi 21.0. Analisis data yang dilakukan berupa analisis univariat dan analisis bivariat.

Limitasi studi yang ditemukan saat melaksanakan penelitian. Pertama, bias kognitif. Pemikiran irasional yang ada pada kelompok tertentu menjadi penyebab bias kognitif ini. Hal ini menjadi salah satu keterbatasan peneliti dalam penelitian ini. Kedua, bias informasi. Pengambilan data pada penelitian ini menggunakan kuesioner terstruktur dan tertutup. Pada proses pengambilan data, informasi yang diberikan terkadang tidak menunjukkan pendapat sebenarnya yang ingin dikemukakan responden karena pilihan jawaban yang telah ditentukan. Selain itu, hasil penelitian mungkin saja dapat berbeda jika urutan pertanyaan yang diajukan kepada responden dibalik. Peneliti meminimalkan bias informasi dengan menanyakan pertanyaan dimulai dari kategori praktik, perilaku yang ditinjau dari konsep HBM dan terakhir pengetahuan. Kejujuran responden dalam menjawab pertanyaan juga menjadi salah satu keterbatasan peneliti dalam penelitian ini.

HASIL

Karakteristik Responden

Hasil analisis univariat karakteristik responden (Tabel 1) menunjukkan masing-masing variabel karakteristik responden berdasarkan

kategori kelompok kasus dan kelompok kontrol. Analisis univariat dari karakteristik responden adalah sebagai berikut. Usia responden berkisar antara 30 tahun hingga 69 tahun dengan usia rata-rata responden pada kelompok kasus sebesar $43,6 \pm 9,7$ dimana kelompok usia terbanyaknya adalah kelompok usia 30-39 tahun (40%). Usia rata-rata responden pada kelompok kontrol sebesar $47,1 \pm 9,4$ dengan kelompok usia terbanyaknya adalah kelompok usia 40-49 tahun (36,7%). Pendidikan responden pada penelitian ini, cukup bervariasi mulai dari Sekolah Dasar (SD), Sekolah Menengah Pertama (SMP) hingga Sekolah Menengah Atas (SMA). Distribusi tingkat pendidikan pada kelompok kasus dan kontrol didominasi oleh responden yang memiliki pendidikan tertinggi, yakni jenjang SMA. Sebanyak 66,7% responden menempuh pendidikan hingga tingkat SMA, 31,1% tingkat SMP dan 2,2% tingkat SD. Pekerjaan responden cukup bervariasi, dimana responden bekerja sebagai pedagang (31,1%), petani (30,0%), peternak (26,7%), wiraswasta (11,1%) dan kuli (1,1%). Pemasukan bulanan responden dapat diklasifikasikan menjadi 2 yakni di bawah Rp 500.000,00 sebanyak 33,3% sedangkan yang berpenghasilan Rp 500.000,00–Rp 1.000.000,00 sebanyak 66,7%. Responden dengan tujuan pemeliharaan yang berisiko (berburu) pada kelompok kasus sebanyak 20,0% dan kelompok kontrol sebanyak 24,4%. Responden dengan tujuan pemeliharaan kurang berisiko (menjaga kebun/kandang/rumah) pada kelompok kasus sebanyak 79,9% dan kelompok kontrol sebanyak 75,5%.

Hubungan antara Faktor Pengetahuan Responden terhadap Praktik Vaksinasi Rabies

Hasil analisis univariat, menunjukkan pada kelompok kasus, sebagian besar responden (65,5%) tidak mengetahui bahwa rabies adalah penyakit berbahaya. Namun, sebagian besar responden (83,3%) pada kelompok kasus dan kontrol telah mengetahui penyakit rabies sebagai penyakit zoonotik, dengan jumlah responden yang mengetahui bahwa rabies dapat

ditularkan ke manusia melalui luka terbuka melebihi setengah responden (62,2%). Penularan penyakit rabies pada hewan atau manusia yang memiliki luka terbuka masih kurang diketahui dibandingkan penularan melalui luka gigitan yang hampir diketahui semua responden (82,2%). Pengetahuan responden mengenai pencegahan terhadap penyakit rabies, lebih banyak diketahui responden pada kelompok kasus. Pada kelompok kasus, sebesar 97,8% responden mengetahui bahwa anjing yang dilepasliarkan memiliki potensi lebih besar untuk terkena rabies dan anjing yang diduga terjangkit rabies tidak boleh dibiarkan bebas berkeliaran. Pada kelompok kontrol, pengetahuan bahwa anjing yang dilepasliarkan memiliki potensi lebih besar untuk terkena rabies hanya diketahui oleh 71,1% responden, sedangkan pengetahuan bahwa anjing yang diduga terjangkit rabies tidak boleh dibiarkan bebas berkeliaran hanya diketahui oleh 75,6% responden.

Tabel 2 merupakan analisis bivariat yang menunjukkan hubungan antara faktor pengetahuan responden tentang penyakit rabies dengan praktik vaksinasi rabies pada anjingnya. Berdasarkan analisis *chi square*, responden yang tidak mengetahui rabies sebagai penyakit berbahaya, berisiko 88 kali lipat untuk tidak memvaksinasi anjingnya (IK 95% = 11,030-702,11, nilai $p < 0,05$). Penularan rabies pada hewan atau manusia yang memiliki luka terbuka masih kurang diketahui sebagian besar responden. Responden yang tidak mengetahui bahwa rabies dapat ditularkan ke hewan lainnya melalui luka terbuka, berisiko 1,307 kali lipat untuk tidak memvaksinasi anjingnya (IK 95% = 0,570-2,994, nilai $p > 0,05$). Responden yang tidak mengetahui bahwa anjing yang terjangkit rabies, tidak selalu terlihat agresif, berisiko 1,882 kali lipat untuk tidak memvaksinasi anjingnya (IK 95% = 0,620-3,443, nilai $p > 0,05$). Selain itu, pada penelitian ini terdapat interpretasi hasil yang bertentangan dengan teori. Pertama, pemilik yang memiliki pengetahuan tentang rabies dapat ditularkan dari hewan ke manusia mempunyai risiko 8,734 kali lipat untuk tidak memvaksinasi anjingnya (IK 95% = 1,840-41,459, nilai p

$< 0,05$). Kedua, responden yang mengetahui bahwa anjing yang dilepasliarkan berpotensi untuk terkena rabies, berisiko 17,875 kali lipat untuk tidak memvaksinasi anjingnya (IK 95% = 2,224-143,696, nilai $p < 0,05$). Ketiga, responden yang memiliki pengetahuan bahwa anjing yang diduga terjangkit rabies tidak boleh dibiarkan bebas berkeliaran mempunyai risiko 14,325 kali lipat untuk tidak memvaksinasi anjingnya (IK 95% = 1,751-115,722, nilai $p < 0,05$). Padahal, seharusnya ketika individu memiliki pengetahuan, pengetahuan tersebut menjadi faktor kunci terhadap praktik vaksinasi rabies.¹³ Keberadaan hasil yang bertentangan dengan teori diduga disebabkan oleh bias kognitif.

Hubungan antara Faktor Perilaku Responden yang Ditinjau Berdasarkan Konsep *Health Belief Model* terhadap Praktik Vaksinasi Rabies

Selanjutnya, hasil analisis univariat perilaku responden yang ditinjau berdasarkan konsep HBM. Analisis data menunjukkan pada kategori variabel *susceptibility*, diketahui bahwa sebesar 35,6% responden tidak memiliki keyakinan bahwa anjingnya berisiko terkena rabies. Sebanyak 23,3% responden bahkan tidak memiliki kepercayaan bahwa anjingnya dapat menularkan rabies kepada siapa saja. Pada kategori variabel *severity*, diketahui bahwa sebagian besar responden pada kelompok kasus dan kontrol memiliki kepercayaan bahwa rabies dapat menyebabkan kematian bagi anjingnya (88,9%), dirinya (80,0%) dan tetangganya (77,8%). Berdasarkan data pada kategori variabel *barriers*, baik responden pada kelompok kasus maupun kontrol, keberatan meluangkan biaya dan waktu. Jumlah responden yang keberatan meluangkan waktu pada kelompok kasus dan kontrol, lebih tinggi (72,2%) dibandingkan jumlah responden yang keberatan menyisihkan uang (67,7%). Pada variabel *self efficacy*, diketahui bahwa pada kelompok kasus hanya 17,8% yang memiliki keyakinan untuk merasa aman, apabila anjingnya sudah mendapatkan vaksinasi rabies, sedangkan pada kelompok kontrol jumlahnya mencapai 48,9%.

Tabel 1. Karakteristik Responden

Karakteristik	Kategori		Jumlah (%) (n = 90)
	Kasus (%) (n = 45)	Kontrol (%) (n = 45)	
Kelompok Usia			
30 – 39 tahun	18 (40,0)	10 (22,2)	28 (31,1)
40 – 49 tahun	12 (26,7)	24 (26,7)	24 (26,7)
50 – 59 tahun	9 (20,0)	17 (36,7)	26 (28,9)
60 – 69 tahun	6 (13,4)	6 (13,4)	12 (13,3)
Jenis kelamin			
Laki – laki	40 (88,9)	41 (91,1)	81 (90,0)
Perempuan	5 (11,1)	4 (8,9)	9 (10,0)
Tingkat pendidikan			
SD	0 (0)	2 (4,4)	2 (2,2)
SMP	14 (31,1)	14 (31,1)	28 (31,1)
SMA	31 (68,9)	29 (64,4)	60 (66,7)
Pemasukkan bulanan			
< 500.000,00	14 (31,1)	16 (35,6)	30 (33,3)
500.000,00 – 1.000.000,00	31 (68,9)	29 (64,4)	60 (66,7)
Jenis pekerjaan			
Peternak	12 (26,7)	12 (26,7)	24 (26,7)
Petani	13 (28,9)	14 (31,1)	27 (30,0)
Pedagang	15 (33,3)	13 (28,9)	28 (31,1)
Wiraswasta	5 (11,1)	5 (11,1)	10 (11,1)
Kuli	0 (0)	1 (2,2)	1 (1,1)
Tujuan pemeliharaan			
Berburu	9 (20,0)	11 (24,4)	20 (22,2)
Menjaga kebun	11 (24,4)	14 (31,1)	25 (27,8)
Menjaga kandang	14 (31,1)	14 (31,1)	28 (31,1)
Menjaga rumah	11 (24,4)	6 (13,3)	17 (18,9)

Tabel 2. Hubungan antara Faktor Pengetahuan Responden terhadap Praktik Vaksinasi Rabies pada Kelompok Kasus dan Kelompok Kontrol

No.	Variabel Pengetahuan	Kategori		Rasio Odds	IK 95%	p
		Kasus (%) (n = 45)	Kontrol (%) (n = 45)			
1.	Pemilik memiliki inisiatif untuk mencari informasi terkait rabies					
	Tidak	25 (55,6)	22 (48,9)	1,307	0,570-2,994	0,527
	Ya	20 (44,4)	23 (51,1)			
2.	Rabies merupakan penyakit berbahaya					
	Tidak setuju	44 (97,7)	15 (33,3)	88,000	11,030-702,11	0,000*
	Setuju	1 (2,3)	30 (66,7)			
3.	Rabies dapat ditularkan dari hewan ke manusia					
	Setuju	43 (95,6)	32 (71,1)	8,734	1,840-41,459	0,006*
	Tidak setuju	2 (4,4)	13 (28,9)			
4.	Rabies dapat ditularkan ke hewan lainnya melalui gigitan					
	Tidak setuju	21 (46,7)	14 (31,1)	1,938	0,819-4,583	0,132
	Setuju	24 (53,3)	31 (68,9)			
5.	Rabies dapat ditularkan ke manusia melalui gigitan					
	Setuju	40 (88,9)	34 (75,6)	2,588	0,818-8,188	0,106
	Tidak setuju	5 (11,1)	11 (24,4)			
6.	Rabies dapat ditularkan ke hewan lainnya melalui luka terbuka					
	Tidak setuju	25 (55,6)	22 (48,9)	1,307	0,570-2,994	0,527
	Setuju	20 (44,4)	23 (51,1)			
7.	Rabies dapat ditularkan ke manusia melalui luka terbuka					
	Setuju	30 (66,7)	26 (57,8)	1,462	0,620-3,443	0,385
	Tidak setuju	15 (33,3)	19 (42,2)			
8.	Anjing yang terjangkit rabies tidak selalu terlihat agresif					
	Tidak setuju	28 (62,2)	21 (46,7)	1,882	0,812-4,362	0,140
	Setuju	17 (37,8)	24 (53,3)			
9.	Anjing yang dilepasliarkan berpotensi untuk terkena rabies					
	Setuju	44 (97,8)	32 (71,1)	17,875	2,224-143,696	0,007*
	Tidak setuju	1 (2,2)	13 (28,9)			
10.	Anjing yang diduga terjangkit rabies tidak boleh dibiarkan berkeliaran					
	Setuju	44 (97,8)	34 (75,6)	14,325	1,751-115,722	0,013*
	Tidak Setuju	1 (2,2)	11 (24,4)			

Keterangan : Tanda “*” pada nilai p menunjukkan hubungan yang signifikan ($p < 0,05$) antara variabel pengetahuan dengan praktik vaksinasi rabies oleh responden

Tabel 3. Hubungan antara Perilaku Responden yang Ditinjau Berdasarkan Konsep Health Belief Model terhadap Praktik Vaksinasi Rabies pada Kelompok Kasus dan Kelompok Kontrol

No.	Variabel	Kategori		Rasio Odds	IK 95%	p
		Kasus (%) (n = 45)	Kontrol (%) (n = 45)			
Susceptibility						
1.	Pemilik percaya bahwa anjingnya memiliki risiko terkena rabies					
	Tidak percaya	16 (35,6)	16 (35,6)	1,000	0,422-2,731	1,000
	Percaya	29 (64,4)	29 (64,4)			
2.	Pemilik percaya bahwa anjingnya dapat menularkan rabies kepada siapa saja					
	Percaya	37 (82,2)	32 (71,1)	1,879	0,691-5,106	0,216
	Tidak percaya	8 (17,8)	13 (28,9)			
Severity						
3.	Pemilik percaya mengenai betapa seriusnya penyakit rabies sehingga dapat menyebabkan kematian bagi anjingnya					
	Tidak percaya	40 (88,9)	14 (31,1)	17,714	5,759-54,491	0,000*
	Percaya	5 (11,1)	31 (68,9)			
4.	Pemilik percaya mengenai betapa seriusnya penyakit rabies sehingga dapat menyebabkan kematian bagi dirinya					
	Tidak percaya	36 (80,0)	18 (40)	6,000	2,337-15,406	0,000*
	Percaya	9 (20,0)	27 (60)			
5.	Pemilik percaya mengenai betapa seriusnya penyakit rabies sehingga dapat menyebabkan kematian bagi tetangganya					
	Tidak percaya	35 (77,8)	12 (26,7)	9,625	3,668-25,253	0,000*
	Percaya	10 (22,2)	33 (73,3)			
Benefits						
6.	Pemilik percaya vaksinasi rabies manjur sebagai tindakan preventif untuk anjingnya					
	Tidak percaya	24 (53,3)	22 (48,9)	1,195	0,522-2,733	0,673
	Percaya	21 (46,7)	23 (51,1)			
7.	Pemilik percaya vaksinasi rabies manjur sebagai tindakan preventif untuk dirinya sebagai pemilik					
	Percaya	40 (88,9)	36 (80,0)	2,000	0,613-6,524	0,251
	Tidak percaya	5 (11,1)	9 (20,0)			
8.	Pemilik percaya vaksinasi rabies manjur sebagai tindakan preventif untuk tetangganya					
	Percaya	43 (95,6)	38 (84,4)	3,961	0,775-20,233	0,098
	Tidak percaya	2 (4,4)	7 (15,5)			
Barriers						
9.	Pemilik rela mengeluarkan uang untuk biaya vaksinasi rabies					
	Tidak setuju	34 (75,6)	27 (60,0)	2,061	0,834-5,091	0,117
	Setuju	11 (24,4)	18 (40,0)			
10.	Pemilik rela mengeluarkan uang untuk biaya transport untuk ke puskesmas					
	Tidak setuju	34 (75,6)	27 (60,0)	2,061	0,834-5,091	0,117
	Setuju	11 (24,4)	18 (40,0)			
11.	Pemilik rela meluangkan waktu untuk membawa anjingnya ke puskesmas					
	Tidak setuju	35 (77,8)	30 (66,7)	1,750	0,686-4,467	0,242
	Setuju	10 (22,2)	15 (33,3)			
12.	Pemilik tidak malu untuk membawa anjingnya pergi ke puskesmas					
	Tidak	24 (53,3)	19 (42,2)	1,564	0,680-3,595	0,292
	Ya	21 (46,7)	26 (28,9)			
Cues to action						
13.	Pemilik memiliki strategi dalam menjadwalkan vaksinasi secara rutin					
	Tidak	16 (35,5)	9 (20,0)	2,207	0,852-5,717	0,103
	Ya	29 (64,4)	36 (80,0)			
Self Efficacy						
14.	Pemilik mau menyisihkan uang untuk biaya vaksinasi					
	Tidak	34 (75,6)	27 (60,0)	2,061	0,834-5,091	0,117
	Ya	11 (24,4)	18 (40,0)			
15.	Pemilik mau menyisihkan uang untuk biaya transportasi ke puskesmas					
	Tidak	34 (75,6)	27 (60,0)	2,061	0,834-5,091	0,117
	Ya	11 (24,4)	18 (40,0)			
16.	Pemilik mau mengatur jadwal untuk membawa anjingnya ke puskesmas					
	Tidak	35 (77,8)	30 (66,7)	1,750	0,686-4,467	0,242
	Ya	10 (22,2)	15 (33,3)			
17.	Kepercayaan pemilik untuk tetap merasa aman setelah anjingnya mendapatkan vaksinasi rabies, walaupun anjingnya digigit oleh anjing yang terinfeksi rabies					
	Tidak percaya	37 (82,2)	23 (51,1)	4,424	1,690-11,578	0,002*
	Percaya	8 (17,8)	22 (48,9)			

Keterangan : Tanda “**” pada nilai p menunjukkan hubungan yang signifikan ($p < 0,05$) antara variabel perilaku dengan praktik vaksinasi rabies oleh responden

Tabel 3 merupakan analisis bivariat yang menunjukkan hubungan antara variabel *susceptibility*, *severity*, *benefits*, *barriers*, *cues to action* dan *self efficacy* responden terhadap praktik vaksinasi rabies pada anjingnya. Pada kategori variabel *severity*, responden yang tidak memiliki kepercayaan bahwa kefatalan penyakit rabies dapat menyebabkan kematian bagi anjingnya, berisiko 17,714 kali lipat untuk tidak memvaksinasi anjingnya (IK 95% = 5,759-54,491, nilai $p < 0,05$). Selain itu, responden yang tidak memiliki kepercayaan tentang fatalnya penyakit rabies bagi dirinya, mempunyai risiko 6 kali lipat untuk tidak memvaksinasi anjingnya (IK 95% = 2,337-15,406, nilai $p < 0,05$). Selanjutnya, responden yang tidak memiliki kepercayaan tentang fatalnya penyakit rabies bagi tetangganya, berisiko 9,625 kali lipat untuk tidak memvaksinasi anjingnya. Berdasarkan hasil analisis *chi square* tersebut dapat disimpulkan bahwa kepercayaan responden tentang fatalnya penyakit rabies bagi anjingnya, dirinya dan tetangganya memiliki hubungan yang sangat signifikan dengan praktik vaksinasi rabies. Pada kategori variabel *self efficacy* diketahui bahwa pemilik anjing yang tidak merasa aman walaupun anjingnya telah mendapatkan vaksinasi rabies, berisiko 4,424 kali lipat untuk tidak memvaksinasi anjingnya (IK 95% = 1,690-11,578, nilai $p < 0,05$). Pada kategori variabel *barriers*, hubungan yang ditunjukkan tidak signifikan karena sebagian besar responden pada kelompok kasus maupun kelompok kontrol tidak mau menyisihkan uang dan waktunya.

Pada kategori variabel *susceptibility*, analisis data tentang pemilik yang percaya anjingnya memiliki risiko terkena rabies menunjukkan nilai *Odd Ratio* (OR) = 1. Selanjutnya, terdapat beberapa faktor risiko yang bertentangan dengan teori pada penelitian ini. Pertama, pada variabel *susceptibility*, pemilik yang percaya bahwa anjingnya dapat menularkan rabies kepada siapa saja, berisiko 1,879 kali tidak memvaksinasi anjingnya (IK 95% = 0,691-5,106,

nilai $p > 0,05$). Kedua, pada variabel *benefits* pemilik yang percaya bahwa vaksinasi rabies manjur sebagai tindakan preventif untuk dirinya, berisiko 2 kali tidak memvaksinasi anjingnya (IK 95% = 0,613-6,524, nilai $p > 0,05$). Ketiga, pemilik yang percaya vaksinasi rabies manjur sebagai tindakan preventif untuk tetangganya, berisiko 3,961 kali untuk tidak memberikan vaksinasi pada anjingnya. (IK 95% = 0,775-20,233, nilai $p > 0,05$).

PEMBAHASAN

Penetapan status dan situasi daerah rabies didasarkan pada data insidensi rabies pada manusia yang dilaporkan per satu juta penduduk. Dengan demikian seluruh wilayah Indonesia dapat dibagi menjadi daerah/wilayah tertular berat, tertular sedang, tertular ringan, bebas terancam, dan wilayah bebas.¹⁴ Alur strategi operasional dalam pemberantasan rabies bergantung terhadap situasi daerah tersebut. Sebagai contoh, pada daerah dengan situasi rabies bebas terancam dan bebas maka program yang dilakukan adalah Komunikasi, Informasi, Edukasi (KIE), Tatalaksana Gigitan (Takgit), vaksinasi, pengawasan lalu lintas hewan, Manajemen Populasi Anjing (MPA).¹⁴ Daerah Kabupaten Bandung Barat, diketahui sebagai daerah dengan situasi rabies tertular ringan karena insidensi rabies pada manusia yang dilaporkan kurang dari 15 kasus per satu juta penduduk. Dengan demikian, strategi yang dilakukan berupa KIE, Takgit, vaksinasi darurat, pengawasan lalu lintas hewan, surveilans, MPA dan mempertahankan investigasi kasus rabies dan penelusuran sumber penularan. Vaksinasi merupakan salah satu program yang diupayakan oleh pemerintah untuk mencapai sasaran Indonesia Bebas Rabies 2030.

Pada penelitian ini, diketahui ketika pemilik tidak mengetahui bahwa penyakit rabies berbahaya, maka pemilik tidak akan memberikan vaksinasi rabies pada anjingnya. Pembahasan ini dibuktikan dengan data kelompok kasus,

dimana hampir sebagian besar responden tidak mengetahui bahwa rabies adalah penyakit berbahaya. Hal ini sesuai dengan penelitian terdahulu oleh Prakash M *et al.* Sebagian besar responden (60%) tidak mengetahui penyakit rabies merupakan penyakit berbahaya.¹⁵ Selain itu, sebagian besar responden pada kelompok kasus dan kontrol telah mengetahui bahwa penyakit rabies dapat ditularkan dari hewan ke manusia melalui gigitan. Hasil ini sesuai dengan penelitian Altmann M *et al.* dimana sebagian besar responden (lebih dari 90%) mengetahui bahwa penyakit rabies dapat ditularkan melalui gigitan anjing.¹⁶

Keberadaan hasil yang bertentangan dengan teori pada penelitian ini diduga disebabkan oleh bias kognitif. Bias kognitif merupakan proses terjadinya distorsi persepsi penilaian tidak akurat dan interpretasi yang irasional dalam pikiran manusia.¹⁷ Bias kognitif yang terjadi pada penelitian ini adalah bentuk *groupthink*. Janis IL (1972) mendefinisikan *groupthink* sebagai suatu model berpikir yang diterapkan oleh orang-orang ketika mereka terlibat secara mendalam dalam suatu kelompok yang kohesif sehingga menghilangkan motivasi mereka untuk menilai secara realistis rangkaian tindakan alternatif lain.¹⁸ Kelompok yang dipengaruhi oleh *groupthink* akan cenderung mengabaikan alternatif-alternatif lain. Sehingga pendekatan secara psikologis diperlukan pada individu-individu tersebut. Menurut penelitian yang dilakukan oleh Ariyanto R dan Sukirno, diketahui bahwa *groupthink* memiliki pengaruh positif dan signifikan terhadap keputusan individu.¹⁹ Pada penelitian ini, keputusan pemilik untuk melakukan praktik vaksinasi rabies tidak dipengaruhi oleh pengetahuan rabies terkait transmisi dan pencegahan rabies. Hal ini karena, walaupun responden kelompok kasus memiliki pengetahuan yang baik terkait transmisi dan pencegahan rabies, mereka tetap tidak melakukan vaksinasi rabies. Hasil serupa juga ditemukan pada penelitian oleh Wera E, Mourits

MC, dan Hogeveen H (2015) di Pulau Flores yang menyatakan bahwa faktor pengetahuan tidak mempengaruhi praktik vaksinasi rabies secara langsung. Berdasarkan analisis data yang dilakukan, hanya pengetahuan pemilik terkait bahaya penyakit rabies yang memiliki hubungan signifikan terhadap praktik vaksinasi rabies.²⁰

Pada penelitian ini variabel *severity*, memiliki hubungan yang signifikan dengan praktik vaksinasi rabies. Menurut penelitian yang telah dilakukan oleh Bosch SA *et al.* keyakinan terhadap risiko penyakit yang dirasakan individu dapat meningkat, jika individu tersebut memiliki pengetahuan yang memadai.²¹ Dengan meningkatnya keyakinan individu, praktik pencegahan terhadap penyakit akan meningkat. Pada kategori variabel *self efficacy*, tidak adanya rasa aman walaupun setelah anjingnya mendapatkan vaksinasi memiliki hubungan yang signifikan dengan praktik vaksinasi rabies. Hasil penelitian ini sesuai dengan penelitian terdahulu yang dilakukan di daerah pedesaan di Jepang dimana keyakinan individu terhadap keberhasilan vaksinasi influenza sebagai tindakan preventif adalah faktor yang memiliki hubungan signifikan terkait pengambilan keputusan praktik vaksinasi influenza.²²

Pada kategori variabel *cues to action*, didapati bahwa menjadwalkan vaksinasi secara mandiri menunjukkan hubungan yang tidak signifikan terhadap praktik vaksinasi rabies. Hasil penelitian ini tidak sesuai dengan penelitian terdahulu yang dilakukan oleh Morowatisharifabad, Karimi dan Jannati, dimana variabel *cues to action* memiliki hubungan yang signifikan dengan praktik vaksinasi oleh pemilik.⁹ Pada kategori variabel *barriers*, sebagian besar responden baik pada kelompok kasus maupun kelompok kontrol tidak mau menyisihkan uang dan waktunya. Sehingga pada penelitian ini, faktor *barriers* menunjukkan hubungan yang tidak signifikan terhadap praktik vaksinasi rabies. Beberapa bahkan keberatan jika waktu kerjanya terambil karena mengantar anjingnya untuk

vaksinasi. Sehingga, petugas kesehatan hewan di Kecamatan Cililin umumnya akan mendatangi rumah-rumah pemilik anjing untuk memberikan vaksinasi. Penelitian Kaare, M., *et al.* yang dilaksanakan di daerah perdesaan di Afrika, menunjukkan program vaksinasi dengan metode mendatangi rumah pemilik anjing memang memiliki efektivitas yang tinggi dalam usaha mencapai minimal 70% populasi anjing di daerah yang terdapat penyakit rabies.²³

Pada penelitian terdahulu yang dilakukan oleh Morowatisharifabad, Karimi dan Jannati menunjukkan keyakinan individu yang ditinjau dari konsep HBM *benefits* memiliki hubungan yang signifikan dengan praktik vaksinasi rabies⁹. Namun, pada penelitian ini, variabel *benefits* menunjukkan hubungan yang tidak signifikan dengan praktik vaksinasi rabies. Pada kategori variabel *susceptibility*, nilai OR = 1 menunjukkan kepercayaan pemilik bahwa anjingnya memiliki risiko terkena rabies tidak memiliki hubungan dengan praktik vaksinasi rabies. Pada penelitian ini, variabel *susceptibility* menunjukkan hubungan yang tidak signifikan secara statistik. Hasil ini sesuai dengan penelitian terdahulu yang dilakukan oleh Coe, A. *et al.* dimana variabel *susceptibility* memiliki hubungan yang tidak signifikan secara statistik dengan praktik vaksinasi.²⁴ Keberadaan hasil yang bertentangan dengan teori diduga disebabkan oleh *groupthink* pada kelompok kasus. Pada responden kelompok kasus, walaupun mereka mengetahui vaksinasi rabies manjur untuk mencegah penyakit bagi dirinya dan tetangganya (*benefits*) serta mengetahui bahwa anjingnya dapat menularkan rabies kepada siapa saja (*susceptibility*), tetapi tidak memiliki hubungan dengan praktik vaksinasi.

KESIMPULAN

Penelitian ini menunjukkan pemilik anjing di Kecamatan Cililin masih memiliki pengetahuan yang kurang tentang bahaya penyakit rabies. Praktik vaksinasi rabies pada anjing oleh pemilik memiliki hubungan

signifikan dengan pengetahuan pemilik terkait rabies sebagai penyakit berbahaya, keyakinan individu terhadap kefatalan penyakit rabies bagi anjingnya, dirinya dan tetangganya (*severity*), dan keyakinan individu terhadap kemampuan dirinya sendiri dalam pencegahan penyakit rabies (*self-efficacy*). Faktor-faktor yang mempengaruhi perilaku pencegahan rabies pada pusat kota dan daerah perdesaan, mungkin akan berbeda. Hal ini turut dipengaruhi oleh sosioekonomi dari masyarakat itu sendiri. Dengan demikian, hasil penelitian menunjukkan, dalam usaha mengendalikan penyakit rabies perlu adanya pemahaman terhadap faktor geografis wilayah dan karakteristik penduduk.

SARAN

Penelitian lebih lanjut pada daerah yang memiliki latar belakang penduduk yang berbeda harus dilakukan terlebih dahulu untuk menentukan faktor prediktif perilaku pencegahan penyakit rabies. Adanya studi pada wilayah target, dapat memberikan pengetahuan terhadap pemangku kebijakan dan tenaga kesehatan. Sehingga, program-program yang dilaksanakan akan tepat sasaran dan akhirnya mampu menurunkan angka kejadian penyakit rabies secara keseluruhan.

UCAPAN TERIMA KASIH

Pada kesempatan ini penulis mengucapkan terima kasih kepada Dinas Perikanan dan Peternakan Kabupaten Bandung Barat Bidang Kesehatan Hewan khususnya Nirowati S.Pt dan Angga Nugraha S.Pt., M.P serta pihak Universitas Padjadjaran yang telah banyak membantu penulis.

DAFTAR PUSTAKA

1. de Queljoe JF, Rumlawang FY, Nanlohy MI. Analisis kestabilan terhadap penyebab penyakit flu burung (Avian Influenza). PARAMETER Jurnal Riset Matematika, Statistika dan Terapannya. 2020;1(1):45–59.
2. Tanzil K. Penyakit rabies dan penatalaksanaannya. WIDYA Kesehat. dan Lingkungan. 2014;1:61–7.

3. Kementerian Kesehatan Republik Indonesia. Situasi rabies di Indonesia. Jakarta: Kementerian Kesehatan Republik Indonesia; 2017. 8 p.
4. Peters P. Rabies vaccines and immunoglobulins. *Drugs Dur Pregnancy Lact.* 2018;15:178–92.
5. Hampson K, Coudeville L, Lembo T, Sambo M, Kieffer A, Attlan M, et al. Estimating the Global Burden of Endemic Canine Rabies. *PLoS Negl Trop Dis.* 2015;9(4):1–20.
6. Kementerian Pertanian Republik Indonesia. Peta status dan situasi penyakit hewan Indonesia 2017. Idris S, Purwosuseno P, Hutagaol N, Hartini R, Susilo J, Indarto, editors. Jakarta: Kementerian Pertanian Republik Indonesia; 2018. 106 p.
7. Center for Indonesian Veterinary Analytical Studies, Dinas Perikanan dan Peternakan Kabupaten Bandung Barat. Data epidemiologi penyakit hewan menular strategis (PHMS) dan mastitis di Kabupaten Bandung Barat Tahun 2018. Bandung: PT Aqmal Jaya Abadi; 2018. 1–88 p.
8. Dinas Perumahan dan Permukiman Kabupaten Bandung Barat. Rencana program investasi jangka menengah Kabupaten Bandung Barat Tahun 2015-2019. Kabupaten Bandung Barat; 2014. 47 p.
9. Morowatisharifabad MA, Karimi M, Jannati M. Utility of the health belief model to assess predictors of rabies preventive measures. *J Educ Health Promot* [Internet]. 2014;3(62). Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4113995/>
10. Town J, Kabeta T, Deresa B, Tigre W, Ward MP, Mor SM. Knowledge, attitudes and practices of animal bite victims attending an anti-rabies health. 2015;1–14.
11. OIE. What is rabies? [Internet]. 2014. Available from: <https://www.oie.int/en/animal-health-in-the-world/rabies-portal/what-is-rabies/>
12. Utami S, Sumiarto B. Tingkat dan Faktor Risiko Kekebalan Protektif terhadap Rabies pada Anjing di Kota Makassar. *J Vet.* 2012;13(1):77–85.
13. Beyene TJ, Mindaye B, Leta S, Cernicchiaro N, Revie CW. Understanding factors influencing dog owners' intention to vaccinate against rabies evaluated using health belief model constructs. *Front Vet Sci.* 2018;5:1–9.
14. Hukmi A, Wicaksono A, Ermawanto, Ermawati, Rasa FST, Mardiatmi, et al. Masterplan nasional pemberantasan rabies di Indonesia. Direktorat Jendral Peternak dan Kesehatan Hewan Kementerian Pertanian [Internet]. 2019;1:100. Available from: <http://keswan.ditjenpkh.pertanian.go.id/?p=2681>
15. Prakash M, Bhatti VK, Venkatesh G. Rabies menace and control – An insight into knowledge, attitude and practices. *Med J Armed Forces India* [Internet]. 2013;69(1):57–60. Available from: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0377123712002134>
16. Altmann M, Parola P, Delmont J, Brouqui P, Gautret P. Knowledge, attitudes, and practices of french travelers from marseille regarding rabies risk and prevention. *J Travel Med.* 2009;16(2):107–11.
17. Kahneman D, Tversky A. Subjective probability : A judgment of representativeness. *Cogn Psychol.* 1972;3(3):430–54.
18. Hart P, Irving L. Janis' victims of groupthink : a psychological study of foreign-policy decisions and fiascoes. *Political Psychology.* 1991.12(2):247-278
19. Ariyanto R, Sukirno S. Pengaruh framing dan groupthink terhadap keputusan pemilihan pekerjaan. *Nominal, Barom Ris Akunt dan Manaj.* 2016;5(2).
20. Wera E, Mourits MCM, Hogeveen H. Uptake of rabies control measures by dog owners in Flores Island, Indonesia. *PLoS Negl Trop Dis.* 2015;9(3):1–23.
21. Bosch SA, Leong K, Musgrave K, Powers J, Wong D. Zoonotic disease risk perception and use of personal protective measures among wildlife biologists: an application of the health belief model. *Hum Dimens Wildl.* 2010;15(3):221–8.
22. Matsui D, Shigeta M, Ozasa K, Kuriyama N, Watanabe I, Watanabe Y. Factors associated with influenza vaccination status of residents of a rural community in Japan. *BMC Public Health.* 2011;11.
23. Kaare M, Lembo T, Hampson K, Ernest E, Estes A, Mentzel C, Cleaveland S. Rabies control in rural Africa: evaluating strategies for effective domestic dog vaccination. *Vaccine.* 2009;27(1):152–60.

24. Coe AB, Gatewood SBS, Moczygemba LR, Goode JV, Beckner J. The use of the health belief model to assess predictors of intent to receive the novel (2009) H1N1 influenza vaccine. *Inov Pharm.* 2012;3(2):1–11.

Pengetahuan, Sikap, dan Praktik Pemilik Kucing yang Berkunjung ke Puskesmas Kota Cimahi terhadap Kejadian Dermatofitosis pada Kucing Peliharaannya

Knowledge, Attitudes, and Practices of Cats Owner Visit Puskesmas Cimahi Against Dermatophytosis in Their Pet Cats

Dahlia Yulianti,^{1*} Okta Wismandanu,^{1,2} dan Irvan Afriandi²

¹Program Studi Kedokteran Hewan, Fakultas Kedokteran, Universitas Padjadjaran, Jln. Raya Bandung Sumedang KM 21, Jatinangor, Jawa Barat, Indonesia

²Departemen Ilmu Kesehatan Masyarakat, Fakultas Kedokteran, Universitas Padjadjaran, Jln. Eijkman No.38, Bandung, Jawa Barat, Indonesia

*Korespondensi Penulis : dahliaYulianti27@gmail.com

Submitted: 06-11-2020; *Revised:* 03-09-2021; *Accepted:* 22-09-2021

DOI: <https://doi.org/10.22435/mpk.v3i1i3.3397>

Abstrak

Dermatofitosis merupakan salah satu infeksi yang disebabkan oleh kapang dan menyerang lapisan superfisial pada kulit kucing. Genus kapang yang paling sering menyerang yaitu *Microsporum canis*, *Microsporum gypseum* dan *Trichophyton mentagrophytes*. Dermatofitosis dapat menyerang kucing serta dapat menular kepada manusia karena bersifat zoofilik. Pemilik hewan yang memiliki pengetahuan dan praktik pemeliharaan hewan yang baik dapat mengurangi risiko terjadinya transmisi infeksi ini. Penelitian ini bertujuan untuk menentukan hubungan pengetahuan, sikap, dan praktik pemilik kucing terhadap kejadian dermatofitosis pada kucing peliharaannya. Penelitian kuantitatif ini menggunakan desain kasus kontrol dengan sampel penelitian sebanyak 165 pemilik kucing yang berkunjung ke Puskesmas Kota Cimahi periode bulan Januari-Februari 2020, sampel penelitian tersebut terdiri dari 33 sampel kelompok kasus dan 132 sampel kelompok kontrol. Hasil penelitian menunjukkan bahwa praktik pemilik kucing mengenai pelepasian kucing, praktik membersihkan tempat makan dan minum kucing, dan praktik mencuci tangan sebelum berkontak dengan kucing memiliki hubungan terhadap kejadian dermatofitosis pada kucing peliharaannya, sedangkan variabel lainnya tidak berhubungan. Upaya promotif tentang dermatofitosis pada kucing perlu ditingkatkan, hal ini bertujuan agar pengetahuan pemilik kucing mengenai dermatofitosis dapat meningkat. Dukungan preventif dan kuratif yang berkualitas serta berkelanjutan pun diperlukan agar dapat mengurangi kejadian dermatofitosis dan risiko penularannya kepada sesama kucing maupun manusia.

Kata kunci : dermatofitosis; kucing; pengetahuan; sikap; praktik pemilik

Abstract

Dermatophytosis is an infection caused by mold and attacks the superficial layer of the cat's skins. Mold genus which often infects is Microsporum canis, M. gypseum and Trichophyton mentagrophytes. Dermatophytosis can infect cats and spread to humans because it is zoonotic. Pet owners who have a good knowledge and practice of caring for pets can reduce the risk of zoophilic. This study aimed to

determine at the relationship of knowledge, attitudes, and practices of cat owners to the incidence of dermatophytosis. This quantitative study used a control case design with 165 cat owners who visited Puskesmas Cimahi in January to February 2020 as the study sample, which consisted of 33 sample cases groups and 132 sample control groups. The results showed that the practice of cat owners variables regarding to release of pet cats, the practice of cleaning the cat's place to eat and drink, and the practice of washing hands before contacting cats had a relationship with the incidence of dermatophytosis in their pet cats, while the other variables are not related. Promotive about dermatophytosis paints should be increased. That is for increasing the cat owner's knowledge about dermatophytosis. Good quality of preventive and curative supports is needed to decrease dermatophytosis incidence and also the risk of getting infected to other cats and humans.

keywords : dermatophytosis; cats; owner's knowledge; attitudes; and practices

PENDAHULUAN

Kejadian dermatofitosis pada kucing yang disebabkan oleh kapang telah banyak dilaporkan di dunia. Dermatofitosis merupakan salah satu infeksi pada lapisan superfisial kulit yang disebabkan oleh kapang dengan genus *Microsporum*, *Trichophyton*, dan *Epidermophyton*.¹ Kejadian dermatofitosis dilaporkan lebih tinggi pada kucing dibandingkan anjing. Kejadian dermatofitosis di berbagai negara dipengaruhi oleh faktor iklim, kebiasaan, dan lingkungan. Pertumbuhan kapang dermatofitosis sendiri tergantung kepada suhu udara, kelembaban, dan pH kulit. Pada periode 20 tahun terakhir, kejadian dermatofitosis pada kucing di negara Eropa dan Amerika Serikat berkisar antara 4-100%.² Di negara Portugal, 82% dari 89 sampel kucing mengalami dermatofitosis.³ Kejadian dermatofitosis di negara Italia mencapai 98% pada kucing.⁴ Di kota Yogyakarta, 17 dari 30 sampel kucing positif menderita dermatofitosis. Angka insidensi dermatofitosis pada kucing di Indonesia belum diketahui secara pasti.

Indonesia merupakan negara tropis dengan iklim dan kelembaban yang tinggi, sehingga mendukung pertumbuhan kapang dermatofitosis. Kejadian dermatofitosis di Indonesia pun sangat erat kaitannya dengan tingkat kemiskinan, tingkat kebersihan yang rendah, akses air bersih yang terbatas, hunian padat, dan adanya kontak fisik antar individu yang menyebabkan semakin mudahnya transmisi dermatofitosis.⁵

Dermatofitosis merupakan zoonosis, dan dapat menular dari hewan kepada manusia⁶ melalui sentuhan langsung kulit terhadap penderita dermatofitosis.⁷ Insidensi kasus dermatofitosis pada manusia di tahun 2009-2011 berkisar antara 2,93-27,6%.⁸ Perkembangan zoonosis dalam beberapa tahun terakhir menjadi ancaman tinggi bagi manusia untuk tertular penyakit dari hewan.⁹

Gejala klinis yang ditimbulkan dermatofitosis pada kucing yaitu gatal-gatal pada kulit, kerontokan rambut sampai kebotakan, dan lesi kerak pada infeksi yang berat,¹⁰ sedangkan gejala yang timbul pada manusia yaitu lesi bulat kemerahan dengan rasa gatal.⁷ Seringkali manusia mengabaikan kejadian dermatofitosis pada kucing, karena dermatofitosis tidak menimbulkan mortalitas tetapi menyebabkan morbiditas yang cukup tinggi.¹¹

Tingkat pengetahuan dan kewaspadaan pemilik hewan terhadap infeksi zoonosis dapat memberikan pengaruh terhadap tingkat keparahan dan risiko penularan yang diakibatkan oleh zoonosis.¹² Dermatofitosis pada kucing seringkali tidak dianggap penting oleh pemilik kucing tersebut, bahkan masih banyak pemilik kucing yang tidak memahami dan salah ketika melakukan perawatan pada kucing peliharaannya sendiri. Hal ini menyebabkan terabaikannya kesehatan hewan sehingga risiko penularan penyakit menjadi lebih tinggi. Puskesmas Kota Cimahi menjadi tempat

penelitian dikarenakan jumlah pasien kucing yang cukup tinggi yaitu 45 pasien per hari. Puskesmas Kota Cimahi pun terletak di Kota Cimahi yang memiliki suhu yang tinggi yaitu antara 20-29 °C dan kelembapan berkisar antara 58-91%. Penelitian ini bertujuan untuk melihat hubungan antara pengetahuan, sikap, dan praktik pemilik kucing yang berkunjung ke Puskesmas Kota Cimahi terhadap kejadian dermatofitosis pada kucing peliharaannya.

METODE

Penelitian dilakukan di Puskesmas Kota Cimahi pada bulan Januari hingga Februari 2020. Penelitian ini menggunakan pendekatan kuantitatif dengan desain kasus kontrol. Kelompok kasus pada penelitian ini adalah kelompok pemilik kucing yang kucingnya terdiagnosis dermatofitosis, sedangkan kelompok kontrol adalah kelompok pemilik kucing yang kucingnya tidak terdiagnosis dermatofitosis. Data dikumpulkan melalui kuesioner terstruktur yang diberikan kepada responden. Populasi pada penelitian ini yaitu pemilik hewan yang berkunjung ke Puskesmas Kota Cimahi pada periode bulan Januari-Februari 2020. Perhitungan sampel pada penelitian ini menggunakan rumus analitik komparatif kategorikal tidak berpasangan, dengan rumus sebagai berikut¹³:

$$n1 = \frac{(Z \alpha \sqrt{2PQ} + \sqrt{Z\beta \sqrt{P1Q1 + P2Q2}})^2}{p1 - p2^2}$$

Proporsi ditetapkan sebesar 0,75 dengan derajat kepercayaan sebesar 95% sehingga $Z\alpha$ adalah 1,96. Berdasarkan perhitungan, besar sampel kelompok kasus minimal 30 responden. Perbandingan sampel kelompok kasus dan sampel kelompok kontrol adalah 1 : 4, dan dilakukan pula penambahan 10% pada sampel untuk mengurangi *drop out* sehingga didapatkan 33 sampel responden pada kelompok kasus dan 132 responden pada kelompok kontrol.

Kriteria inklusi pada penelitian ini yaitu pada pemilik kucing yang kucingnya terdiagnosis dermatofitosis untuk kelompok kasus, dan pemilik

kucing yang tidak sedang terdiagnosis penyakit kulit untuk kelompok kontrol. Sedangkan kriteria eksklusi yaitu pemilik kucing yang kucingnya mempunyai diagnosa banding dari dermatofitosis dan kucing yang dibawa ke Puskesmas Kota Cimahi bukan oleh pemiliknya.

Instrumen kuesioner menggunakan bentuk jawaban kategori dengan *exposure* positif maupun negatif. Analisis data menggunakan metode statistik dengan melihat kemaknaan dan besar hubungan antar variabel yaitu dengan uji Chi Square (X^2). Sedangkan untuk besarnya risiko efek ditentukan melalui rasio odds (OR). Nilai *p value* digunakan untuk menentukan ada tidaknya hubungan antara kedua variabel yang diuji. Analisis data menggunakan komputer dengan perangkat lunak SPSS versi 21.0. Etika penelitian telah disetujui oleh Komite Etik Penelitian Universitas Padjadjaran dengan nomor etik 135/UN6.KEP/EC/2020.

HASIL

Karakteristik pemilik kucing yang berkunjung ke Puskesmas Kota Cimahi diperoleh dari hasil pengisian kuesioner oleh responden. Pengisian kuesioner dilakukan oleh 165 responden yang memiliki kucing dan berkunjung ke Puskesmas Kota Cimahi pada bulan Januari-Februari 2020. Rerata usia responden pada kelompok kasus dan kelompok kontrol adalah 32 tahun. Berdasarkan distribusi jenis kelamin, penelitian ini didominasi oleh responden dengan jenis kelamin perempuan. Pada kelompok kasus terdapat sebanyak 10 (30,3%) responden berjenis kelamin laki-laki dan 23 (69,7%) responden berjenis kelamin perempuan, sedangkan pada kelompok kontrol terdapat sebanyak 23 (17,4%) responden berjenis kelamin laki-laki dan 109 (82,6%) responden berjenis kelamin perempuan (Tabel 1).

Berdasarkan distribusi tingkat pendidikan, pada kelompok kasus sebagian besar responden memiliki tingkat pendidikan akhir yaitu SMA sebanyak 19 (57,6%) responden, sedangkan pada kelompok kontrol sebagian responden memiliki tingkat pendidikan akhir di jenjang perguruan

tinggi yaitu sebanyak 64 (48,5%) responden. Responden berasal dari Kota Cimahi, Kota Bandung, dan Kabupaten Bandung Barat. Pada kelompok kasus sebanyak 18 (54,6%) responden dan pada kelompok kontrol yaitu sebanyak 102 (77,3%) responden berasal dari Kota Cimahi. Sehingga berdasarkan alamat tempat tinggal,

responden penelitian didominasi berasal dari Kota Cimahi. Rerata jumlah kucing yang dimiliki responden pada kelompok kasus sebanyak 4,27 sedangkan rerata jumlah kucing yang dimiliki responden pada kelompok kontrol sebanyak 3,9. Kucing ras persia dan kucing ras domestik mendominasi penelitian ini (Tabel 1).

Tabel 1. Karakteristik Responden Pemilik Kucing

Karakteristik	Kategori				Total Jumlah	
	Kasus		Kontrol		N=165	(%)
	n=33	(%)	n=132	(%)		
Usia Responden						
Rerata ± SD	32,7 ± 12,9		32 ± 11			
Median ± IQR	27 ± 23		28 ± 18			
Jenis Kelamin Responden						
Laki-Laki	10	30,3	23	17,4	33	20
Perempuan	23	69,7	109	82,6	132	80
Tingkat Pendidikan Responden						
SD	0	0	1	0,8	1	0,6
SMP	1	3	4	3	5	3
SMA	19	57,6	63	47,7	82	49,7
Perguruan Tinggi	13	39,4	64	48,5	77	46,7
Alamat Tempat Tinggal Responden						
Kota Cimahi	18	54,6	102	77,3	120	72,7
Kota Bandung	5	15,1	13	10,1	18	10,9
Kabupaten Bandung Barat	10	30,3	17	12,9	27	16,4
Jumlah Kucing yang dimiliki						
Rerata ± SD	4,27 ± 5,11		3,9 ± 3,5			
Median ± IQR	4 ± 2,27		3 ± 4			
Ras Kucing yang Terdiagnosis						
Anggora	1	3	9	6,8	10	6,1
British Short Hair	0	0	1	0,8	1	0,6
Domestik	8	24,2	54	40,9	62	37,6
Himalaya	4	12,1	10	7,6	14	8,5
Mainecoon	0	0	5	3,8	5	3
Mix	4	12,1	21	15,9	25	15,2
Persia	15	45,5	31	23,5	46	27,9
Scotish	0	0	1	0,8	1	0,6
Siam	1	3	0	0	1	0,6

Tabel 2. Hubungan Pengetahuan Pemilik Kucing terhadap Kejadian Dermatofitosis pada Kucing

No.	Variabel Pengetahuan	Kategori				Nilai <i>P</i>	OR	IK 95 %
		Kasus n=33	(%)	Kontrol n=132	(%)			
Spesies Rentan								
1.	Mengetahui atau pernah mendengar dermatofitosis pada kucing.							
	Tidak	3	9,1	7	5,3	0,420	1,786	0,436-7,314
	Ya	30	90,9	125	94,7			
2.	Dermatofitosis dapat menyerang kucing					-	-	-
	Tidak	0	0	4	3			
	Ya	33	100	128	97			
3.	Dermatofitosis dapat menular kepada sesama kucing.					0,836	1,260	0,142-11,165
	Ya	32	97	127	96,2			
	Tidak	1	3	5	3,8			
4.	Dermatofitosis dapat menular dari kucing kepada manusia.					0,751	1,134	0,523-2,457
	Tidak	14	42,4	52	39,4			
	Ya	19	57,6	80	60,6			
5.	Dermatofitosis tidak dapat menular dari manusia kepada kucing.					0,614	1,276	0,494-3,293
	Tidak	7	21,2	23	17,4			
	Ya	26	78,8	109	82,6			
Cara Penularan								
6.	Penularan dermatofitosis terjadi melalui sentuhan.					0,833	1,120	0,390-3220
	Ya	28	84,8	110	83,3			
	Tidak	5	15,2	22	16,7			
Gejala Klinis								
7.	Dermatofitosis pada kucing menyebabkan rasa gatal					-	-	-
	Tidak	0	0	4	3			
	Ya	33	100	128	97			
8.	Dermatofitosis pada kucing menyebabkan kerontokan/kebotakan pada rambut kucing.					-	-	-
	Ya	33	100	132	100			
	Tidak	0	0	0	0			
9.	Dermatofitosis dapat menyebabkan timbulnya luka berupa kerak pada kulit kucing.					0,160	4,194	0,568-30,947
	Tidak	2	6,1	2	1,5			
	Ya	31	93,9	130	98,5			
10.	Dermatofitosis atau jamur pada kucing bukan penyakit yang mematikan.					0,344	1,448	0,673-3,117
	Tidak	16	48,5	52	39,4			
	Ya	17	51,5	80	60,6			
Pencegahan								
11.	Membersihkan kandang kucing, tempat bermain kucing dan tempat makan dan minum kucing dengan rutin dapat mencegah terjadinya dermatofitosis atau jamur					-	-	-
	Tidak	0	0	2	1,5			
	Ya	33	100	130	98,5			
12.	Pemisahan kucing yang terkena dermatofitosis dengan kucing yang sehat perlu dilakukan agar dapat mencegah penularan penyakit ke sesama kucing.					-	-	-
	Tidak	0	0	2	1,5			
	Ya	33	100	130	98,5			
13.	Mencuci tangan dengan sabun sebelum dan sesudah berkontak dengan kucing peliharaan dapat mencegah penularan dermatofitosis					-	-	-
	Tidak	0	0	7	5,3			
	Ya	33	100	125	94,7			
Grooming								
14.	<i>Grooming</i> /memandikan kucing dapat menyebabkan dermatofitosis/jamur.					0,436	1,386	0,610-3,148
	Ya	11	33,3	35	26,5			
	Tidak	22	66,7	97	73,5			
15.	Proses <i>grooming</i> atau memandikan kucing peliharaan meliputi pembersihan mata, telinga, mulut, kuku, dan tubuh.					0,074	3,503	0,886-13,860
	Tidak	4	12,1	5	3,8			
	Ya	29	87,9	127	96,2			

Keterangan :

- Setiap pertanyaan dibuat seperti tabel silang kasus kontrol 2x2, sehingga kolom pertama dijadikan sebagai *exposure* positif atau faktor risiko.

Tabel 3. Hubungan Sikap Pemilik Kucing terhadap Kejadian Dermatofitosis pada Kucing

No.	Variabel Sikap	Kategori		Nilai <i>P</i>	OR	IK 95 %
		Kasus n=33 (%)	Kontrol n=132 (%)			
Pencegahan						
1.	Sikap mengenai kucing yang dilepasliarkan oleh pemiliknya diluar rumah. Setuju/Sangat setuju Tidak Setuju/sangat tidak setuju	17 16	51,5 48,5	55 77	41,7 58,3	0,309 1,488 0,692-3,198
2.	Sikap mengenai pentingnya pembersihan rutin terhadap kandang kucing, tempat makan dan minum kucing. Biasa saja/Tidak penting Sangat penting/penting	1 32	3 97	0 132	0 100	- - -
3.	Sikap mengenai pentingnya mencuci tangan dengan sabun sebelum dan sesudah berkontak dengan kucing. Biasa saja/Tidak penting Sangat penting/penting	2 31	6,1 93,9	4 128	3 97	0,415 2,065 0,362-11,787
4.	Sikap mengenai usaha untuk mencuci tangan dengan sabun sebelum dan sesudah berkontak dengan kucing. Kadang-kadang/Tidak pernah Selalu/sering	3 30	9,1 90,9	8 124	6,1 93,9	0,535 1,55 0,161-2,579
5.	Sikap mengenai pemisahan kucing sakit dengan kucing sehat. Tidak Setuju/sangat tidak setuju Setuju/Sangat setuju	0 33	0 100	1 131	0,8 99,2	- - -
Pengobatan						
6.	Sikap mengenai kesediaan untuk mengeluarkan sejumlah material (berupa uang) untuk melakukan pengobatan pada kucing yang sedang sakit. Tidak bersedia/ Sangat tidak bersedia Sangat bersedia/ bersedia	0 33	0 100	0 132	0 100	- - -
7.	Sikap mengenai kesediaan untuk mengeluarkan sejumlah material (berupa uang) untuk melakukan pengobatan dermatofitosis/jamuran pada kucing peliharaan. Tidak bersedia/ Sangat tidak bersedia Sangat bersedia/ bersedia	0 33	0 100	2 130	1,5 98,5	- - -
Grooming						
8.	Sikap mengenai pentingnya <i>grooming</i> atau memandikan kucing peliharaan secara rutin. Biasa saja/Tidak penting Sangat penting/penting	0 33	0 100	5 127	3,8 96,2	- - -
9.	Sikap merasa tenang apabila kucing sudah melakukan <i>grooming</i> /mandi. Ya Tidak	39 4	87,9 12,1	102 30	77,3 22,7	0,186 2,132 0,694-6,547
10.	Sikap merasa lebih nyaman untuk bermain bersama kucing yang telah <i>grooming</i> /dimandikan. Ya Tidak	0 33	0 100	3 129	2,3 97,7	- - -

Keterangan :

- Setiap pertanyaan dibuat seperti tabel silang kasus kontrol 2x2, sehingga kolom pertama dijadikan sebagai *exposure* positif atau faktor risiko.

Tabel 4. Hubungan Praktik Pemilik Kucing terhadap Kejadian Dermatofitosis pada Kucing

No.	Variabel Praktik	Kategori		Nilai <i>p</i>	OR	IK 95 %
		Kasus n=33 (%)	Kontrol n=33 (%)			
Cara pemeliharaan						
1.	Praktik mengenai cara memelihara kucing peliharaan. Tidak dikandangkan dan dilepasliarkan di lingkungan rumah/dilepasliarkan diluar rumah	14	42,4	3	2,3	0* 31,684 8,324-120,608
	Kadang dikandangkan dan dilepasliarkan di lingkungan rumah/selalu dikandangkan	19	57,6	129	97,7	
2.	Frekuensi tidak melepasliarkan hewan peliharaan Kadang-kadang/tidak pernah	17	51,5	49	37,1	0,134 1,800 0,834-3,882
	Selalu/sering	16	48,5	83	62,9	
Pencegahan						
3.	Praktik mengenai membersihkan kandang/tempat bermain kucing peliharaan. Setiap hari/setiap 3 hari sekali	22	78,6	91	74,6	0,066 1,249 0,464-3,363
	Setiap 1 minggu sekali/setiap 1 bulan sekali	6	21,4	31	25,4	
4.	Praktik mengenai membersihkan tempat makan dan minum kucing peliharaan. Setiap 1 minggu sekali/setiap 1 bulan sekali	6	18,2	7	5,3	0,021* 3,968 1,235-12,748
	Setiap hari/setiap 3 hari sekali	27	81,8	125	94,7	
Pengobatan						
5.	Praktik mengenai pemisahan kucing peliharaan sakit dengan kucing peliharaan sehat. Kadang-kadang/tidak pernah	9	30	30	25,6	0,063 1,243 0,513-3,009
	Selalu/sering	21	70	87	74,4	
6.	Praktik mengenai membawa kucing sakit ke dokter hewan terdekat. Kadang-kadang/tidak pernah	3	9,1	12	9,1	1,000 1,000 0,265-3,769
	Selalu/sering	30	90,9	120	90,9	
7.	Praktik mengenai membawa kucing sakit dermatofitosis/jamuran ke dokter hewan terdekat. Kadang-kadang/tidak pernah	7	21,2	23	17,4	0,614 1,276 0,494-3,293
	Selalu/sering	26	78,8	109	82,6	
8.	Praktik mengenai kontrol ulang kucing yang sakit ke dokter hewan terdekat Kadang-kadang/tidak pernah	17	51,5	66	50	0,876 1,063 0,495-2,279
	Selalu/sering	16	48,5	66	50	
Grooming						
9.	Praktik melakukan grooming/memandikan kucing peliharaan. Setiap 3 bulan sekali/tidak pernah sama sekali	8	24,2	22	16,7	0,054 1,600 0,520-3,487
	Setiap 2 minggu sekali/setiap 1 bulan sekali	25	75,8	110	83,3	
10.	Praktik mengenai penggunaan <i>shampoo</i> anti jamur saat <i>grooming</i> kucing peliharaan. Kadang-kadang/tidak pernah	18	54,5	48	36,4	0,059 2,100 0,971-4,542
	Selalu/sering	15	45,5	84	63,6	
11.	Praktik mengenai cara pengeringan tubuh kucing anda setelah dimandikan. Mengeringkan menggunakan handuk saja/Tidak dikeringkan sama sekali	0	0	19	14,4	- - -
	Menggunakan <i>Hair dryer</i> /Menjemur kucing dibawah sinar matahari	33	100	113	85,6	
12.	Praktik mengenai pengeringan tubuh kucing anda setelah dimandikan. Setengah kering/Masih dalam keadaan basah	5	15,2	20	15,2	1,000 1,000 0,345-2,898
	Kering sempurna hingga rambut bagian dalam/Hanya kering dibagian rambut luar saja	28	84,8	112	84,8	

No.	Variabel Praktik	Kategori				Nilai <i>p</i>	OR	IK 95 %
		Kasus n=33 (%)		Kontrol n=33 (%)				
Pencegahan dengan mencuci tangan								
13.	Praktik mencuci tangan sebelum memegang kucing							
	Kadang-kadang/tidak pernah	22	66,7	57	43,2	0,018*	2,632	1,181-5,866
	Selalu/sering	11	33,3	75	56,8			
Pencegahan dengan mencuci tangan								
14.	Praktik mencuci tangan setelah memegang kucing.							
	Kadang-kadang/tidak pernah	7	21,2	12	9,1	0,058	2,692	0,967-7,497
	Selalu/sering	26	78,8	120	90,9			
15.	Praktik penggunaan sabun ketika mencuci tangan sebelum memegang kucing.							
	Tidak	15	45,4	40	30,3	0,102	1,917	0,879-4,178
	Ya	18	54,5	92	69,7			
16.	Praktik penggunaan sabun ketika mencuci tangan setelah memegang kucing							
	Tidak	5	15,2	10	7,6	0,184	2,179	0,690-6,876
	Ya	28	84,8	122	92,4			
Grooming pada kucing								
17.	Praktik memandikan kucing peliharaan di pet shop.							
	Kadang-kadang/tidak pernah	26	78,8	83	62,9	0,104	2,192	0,857-5,256
	Selalu/sering	7	21,2	49	37,1			
18.	Praktik memandikan kucing peliharaan di rumah.							
	Kadang-kadang/tidak pernah	13	39,4	50	37,9	0,936	1,066	0,473-2,255
	Selalu/sering	20	60,6	82	62,1			
19.	Praktik mengenai tempat terakhir kali memandikan kucing peliharaan							
	Memandikan di rumah	23	69,7	91	68,9	1,000	1,000	0,436-2,293
	Pet shop	10	30,3	41	31,1			

Keterangan :

- Tanda “*” menunjukkan adanya hubungan signifikan ($p < 0,05$) terhadap kejadian dermatofitosis
- Setiap pertanyaan dibuat seperti tabel silang kasus kontrol 2x2, sehingga kolom pertama dijadikan sebagai *exposure* positif atau faktor risiko.

Pengetahuan responden terhadap dermatofitosis dapat dikatakan cukup baik. Seluruh responden pada kelompok kasus yaitu 33 responden (100%) telah mengetahui bahwa membersihkan kandang, pemisahan hewan sakit dan hewan sehat, dan mencuci tangan dapat mencegah penularan dermatofitosis. Sedangkan pengetahuan responden terhadap *grooming* sangatlah rendah, ini terlihat dari 22 responden kelompok kasus (66,7%) dan 97 responden kelompok kontrol (73,5%) yang masih belum mengetahui bahwa *grooming* dapat menyebabkan dermatofitosis. Tidak terdapat variabel yang nilainya berbeda signifikan pada variabel pengetahuan. Adapun variabel yang tidak signifikan berhubungan terhadap kejadian dermatofitosis yaitu variabel mengetahui atau pernah mendengar dermatofitosis pada kucing (OR : 1,786, IK 95% : 0,436-7,314, $p > 0,05$),

variabel mengetahui bahwa dermatofitosis dapat menular dari kucing ke manusia (OR : 1,134, IK 95% : 0,523-2,457, $p > 0,05$), variabel mengetahui bahwa penularan dermatofitosis melalui sentuhan (OR: 1,120 IK 95% : 0,142-11,165, $p > 0,05$) dan variabel mengetahui bahwa *grooming* atau memandikan kucing dapat menyebabkan dermatofitosis (OR : 1,386, IK 95% : 0,610-3,148, $p > 0,05$) (Tabel 2).

Sikap responden terhadap kejadian dermatofitosis baik. Seluruh responden bersedia mengeluarkan material berupa uang untuk pengobatan pada kucing sakit. Akan tetapi terdapat 2 responden (1,5%) dari kelompok kontrol yang tidak bersedia untuk melakukan pengobatan dermatofitosis pada kucing peliharaan. Pada variabel sikap pun tidak ada hubungan signifikan terhadap kejadian dermatofitosis. Adapun variabel yang tidak

signifikan yaitu variabel sikap terhadap dilakukannya pelepasliaran kucing oleh pemiliknya (OR : 1,488, IK 95% : 0,692-3,198, $p > 0,05$), variabel sikap terhadap kepentingan mencuci tangan dengan sabun sebelum dan sesudah berkontak dengan kucing (OR : 2,065, IK 95% : 0,362-11,787, $p > 0,05$) dan variabel sikap merasa tenang apabila kucing telah melakukan *grooming* (OR : 2,132, IK 95% : 0,694-6,547, $p > 0,05$) (Tabel 3).

Sebagian besar responden selalu membawa kucing yang terkena dermatofitosis ke dokter hewan terdekat. Praktik *grooming* pun dilakukan rutin 2 minggu/1 bulan sekali oleh 25 responden kelompok kasus (75,8%) dan 110 responden kelompok kontrol (83,3%). Pada variabel praktik, praktik melepasliarkan kucing peliharaan (OR : 31,684, IK 95% : 8,324-120,608, $p < 0,05$), praktik membersihkan tempat makan dan minum kucing (OR : 3,968, IK 95% : 1,235-12,748, $p < 0,05$), dan praktik mencuci tangan sebelum memegang kucing (OR : 2,632, IK 95% : 1,181-5,866, $p < 0,05$) signifikan berhubungan dengan kejadian dermatofitosis. Sedangkan variabel yang tidak signifikan yaitu praktik memisahkan kucing sakit dengan kucing sehat (OR : 1,243, IK 95% : 0,513-3,009, $p > 0,05$), dan praktik memandikan kucing peliharaan di *pet shop* (OR : 2,122, IK 95% : 0,857-5,256, $p > 0,05$) (Tabel 4).

PEMBAHASAN

Pada penelitian ini rerata responden pemilik kucing memiliki umur 32 tahun baik pada kelompok kasus maupun kelompok kontrol. Berdasarkan pada jenis kelamin, responden penelitian didominasi oleh jenis kelamin perempuan. Berdasarkan pendidikan tertinggi yang dimiliki responden, kelompok kasus didominasi oleh responden dengan tingkat pendidikan tertinggi jenjang SMA sedangkan kelompok kontrol didominasi oleh responden dengan pendidikan tertinggi jenjang perguruan tinggi. Pada penelitian ini ras kucing yang paling banyak terdiagnosis dermatofitosis adalah ras kucing persia. Hal ini sesuai dengan teori dari Horzinek yang menyatakan bahwa kejadian dermatofitosis paling banyak ditemukan pada

kucing dengan rambut panjang. Ras persia merupakan ras kucing dengan rambut panjang dan merupakan salah satu faktor predisposisi dari dermatofitosis.¹⁴

Pengetahuan terkait kesehatan terdiri dari apa yang diketahui oleh seseorang mengenai cara memelihara kesehatan dari penyakit menular, faktor yang berpengaruh terhadap kesehatan, fasilitas pelayanan kesehatan, serta pengetahuan untuk menghindari penyakit tersebut.¹⁵ Responden yang tidak mengetahui atau tidak pernah mendengar dermatofitosis pada kucing 1,786 kali lebih besar kucing peliharaannya berisiko terkena dermatofitosis, sama halnya dengan responden yang tidak mengetahui bahwa dermatofitosis dapat menular dari kucing ke manusia 1,134 kali kucing peliharaannya berisiko terhadap kejadian dermatofitosis. Selanjutnya, responden yang tidak mengetahui bahwa dermatofitosis menyebabkan adanya luka berupa adanya kerak pada kulit berisiko 4,194 kali lipat lebih besar terkena dermatofitosis pada kucing peliharaannya (IK 95% : 0,568-30,947, $p > 0,05$). Ketiga hal ini secara statistika tidak signifikan. Hal ini sesuai dengan penelitian dari Bhadesiya *et al.* bahwa pengetahuan pemilik hewan mengenai spesies rentan dan gejala klinis memiliki hubungan tidak signifikan terhadap kejadian zoonosis.¹⁶

Responden yang mengetahui bahwa penularan dermatofitosis melalui sentuhan 1,120 kali lipat berisiko terkena dermatofitosis pada kucing peliharaannya, namun tidak signifikan secara statistik. Hal ini bertentangan dengan penelitian Raval *et al.*, yang menunjukkan hasil bahwa pengetahuan responden terhadap penularan penyakit terjadi karena adanya kontak fisik pemilik hewan terhadap hewannya mempunyai hubungan signifikan terhadap kejadian zoonosis.¹⁶ Selanjutnya, responden yang mengetahui bahwa *grooming* atau memandikan kucing dapat menyebabkan dermatofitosis atau jamur 1,386 kali lebih besar berisiko kucingnya terkena dermatofitosis, namun tidak signifikan secara statistik. Hal ini tidak sesuai dengan penelitian terlebih dahulu, bahwa pengetahuan tentang *grooming* secara signifikan berhubungan terhadap kejadian penyakit pada hewan.¹⁷

Seluruh variabel pengetahuan tidak mempunyai hubungan signifikan terhadap kejadian dermatofitosis pada kucing peliharaan. Hal ini dikarenakan sebagian responden pada kelompok kasus maupun pada kelompok kontrol telah memiliki pengetahuan yang baik mengenai dermatofitosis pada kucing yang mencakup spesies rentan, transmisi penularan, gejala klinis, pencegahan, dan *grooming*. Hal ini sesuai dengan penelitian dari Stull *et al.* bahwa tingkat pengetahuan pemilik hewan tidak mempunyai hubungan signifikan terhadap kejadian zoonosis.¹⁸

Sikap responden yang setuju dengan dilakukannya pelepasliaran kucing peliharaan 1,488 kali lebih besar kucingnya berisiko terkena dermatofitosis, responden yang memiliki sikap biasa saja dan menganggap tidak pentingnya pencucian tangan dengan sabun sebelum dan sesudah berkontak dengan kucing 2,065 kali berisiko terkena dermatofitosis pada kucing peliharaannya. Kedua sikap tersebut tidak berhubungan signifikan terhadap kejadian dermatofitosis. Penelitian dari Kollataj *et al.* mengemukakan bahwa sikap pemilik hewan terhadap pelepasliaran hewan peliharaan dan sikap pemilik hewan terhadap kebersihan mempunyai hubungan terhadap kejadian suatu penyakit. Sedangkan sikap responden mengenai ketenangan apabila kucingnya telah dimandikan 2,132 kali lebih besar berisiko kucingnya terkena dermatofitosis.¹⁹

Keseluruhan variabel sikap tidak menunjukkan adanya hubungan signifikan terhadap kejadian dermatofitosis. Hal ini dikarenakan responden pada kedua kelompok telah memiliki sikap dan kesadaran yang baik terhadap kejadian dermatofitosis pada kucing meliputi pencegahan, pengobatan dan *grooming*. Hal ini sesuai dengan penelitian Arysthia dkk., sikap responden tidak berhubungan dengan kejadian dermatofitosis dikarenakan sikap responden terhadap pemeliharaan kesehatan yang mencakup penyakit menular serta sikap terhadap faktor yang mempengaruhi tergolong cukup baik, walaupun belum sepenuhnya sesuai dengan yang seharusnya. Jadi dapat disimpulkan bahwa sikap pemilik kucing tidak berhubungan

dengan kejadian dermatofitosis pada kucing peliharaannya.⁵

Praktik kesehatan adalah suatu respon seseorang terhadap stimulus yang berkaitan dengan suatu kejadian penyakit.²⁰ Terdapat variabel signifikan terhadap kejadian dermatofitosis yaitu pada cara pemeliharaan, responden yang melakukan pemeliharaan kucing dengan tidak dikandangkan dan dilepasliarkan di lingkungan rumah atau dilepasliarkan di luar rumah secara signifikan 31,684 lebih besar kucingnya berisiko terkena dermatofitosis. Hal ini sesuai dengan penelitian Mattei *et al.*, dan Alho *et al.*, bahwa faktor yang berpengaruh besar terhadap kejadian dermatofitosis adalah lingkungan yang terkontaminasi dan kucing liar pun dapat membawa risiko terhadap penularan penyakit.^{21,17}

Pada variabel praktik mengenai pencegahan, responden dengan frekuensi 1 minggu atau 1 bulan sekali membersihkan tempat makan dan minum kucing berisiko 3,968 kali lipat kucingnya terkena dermatofitosis, responden yang kadang-kadang atau bahkan tidak pernah sama sekali mencuci tangan sebelum memegang kucing berisiko 2,632 kali lebih besar kucingnya terkena dermatofitosis. Kedua variabel tersebut secara statistika berhubungan signifikan terhadap kejadian dermatofitosis. Hal ini sesuai dengan penelitian dari Kollataj *et al.*, bahwa banyak kucing yang tertular dermatofitosis dari tempat makan yang telah terkontaminasi oleh kapang dan praktik mencuci tangan sebelum dan sesudah memegang hewan peliharaan merupakan faktor risiko terjadinya penularan penyakit.¹⁹

Sementara itu, praktik responden mengenai membersihkan kandang atau tempat bermain kucing peliharaan dengan frekuensi 1 minggu sekali atau 1 bulan sekali 1,243 kali berisiko terkena dermatofitosis pada kucing peliharaannya, akan tetapi secara statistik tidak signifikan. Melakukan pemisahan kucing yang terkena dermatofitosis dan kucing sehat adalah salah satu upaya pencegahan terjadinya penularan kepada sesama kucing.²²

Responden yang kadang-kadang atau tidak pernah memandikan kucing peliharaan di *pet*

shop 2,122 kali lebih besar kucingnya berisiko terkena dermatofitosis dan secara statistika hal ini tidak signifikan. Banyak akibat yang terjadi ketika melakukan *grooming* kucing peliharaan di *pet shop*, di mana sanitasi dan tata cara *grooming* bisa meningkatkan risiko penularan penyakit kulit.²³

Penelitian ini tidak dapat digeneralisasikan terhadap populasi dikarenakan pengambilan data hanya pada responden yang mendatangi Puskesmas Kota Cimahi pada periode penelitian tersebut. Peneliti melakukan penyusunan kuesioner dengan diawali pertanyaan terkait variabel praktik dan diakhiri dengan pertanyaan terkait variabel pengetahuan hal ini merupakan upaya agar bias informasi dapat terminimalisir.

KESIMPULAN

Hasil penelitian menunjukkan bahwa praktik pemilik kucing mengenai pelepasliaran kucing, praktik membersihkan tempat makan dan minum kucing, dan praktik mencuci tangan sebelum berkontak dengan kucing memiliki hubungan terhadap kejadian dermatofitosis pada kucing peliharaannya. Sedangkan pengetahuan dan sikap pemilik kucing tidak memiliki hubungan terhadap kejadian dermatofitosis pada kucing peliharaannya, hal ini dikarenakan sebagian besar pemilik kucing telah memiliki pengetahuan dan sikap yang baik terhadap kejadian dermatofitosis pada kucing.

SARAN

Dermatofitosis pada kucing dapat dilakukan peneguhan diagnosis dengan metode diagnosis menggunakan alat penunjang. Upaya promotif terkait dermatofitosis pada kucing dapat lebih ditingkatkan, hal ini agar pengetahuan pemilik kucing terhadap dermatofitosis dapat lebih meningkat. Selain itu, upaya dan dukungan preventif maupun kuratif yang berkualitas dan berkelanjutan pun diperlukan, sehingga perlu adanya himbauan kepada pemilik kucing agar lebih menjaga sanitasi dan kebersihan lingkungan yang dapat mengurangi kejadian dermatofitosis dan risiko penularannya kepada sesama kucing maupun manusia.

UCAPAN TERIMA KASIH

Ucapan terima kasih disampaikan kepada Bapak H. Supendi Heriyadi, S.IP selaku Kepala Dinas Pangan dan Pertanian Kota Cimahi, Bapak Iwan Ridwan, SH., MH selaku Kepala Kantor Kesatuan Bangsa Kota Cimahi, dan drh. Irfan Fajar selaku Kepala Pimpinan Puskesmas Kota Cimahi yang turut membantu dalam penelitian ini.

DAFTAR PUSTAKA

1. Adzima V, Jamin F, Abrar M. Isolasi dan identifikasi kapang penyebab dermatofitosis pada anjing di Kecamatan Syiah Kuala Banda Aceh. *J Med Vet.* 2013;7(1) : 2007–9.
2. Moriello K. Feline dermatophytosis: aspects pertinent to disease management in single and multiple cat situations. *J Feline Med Surg.* 2014;16(5) : 419–431.
3. Indarjulianto S, Yanuartono Y, Widyarini S, Raharjo S, Purnamaningsih H, Nururrozi A, Haribowo N, Jainudin AH. Infeksi *Microsporium canis* pada kucing penderita dermatitis (microsporium canis infection in dermatitis cats). *J Vet.* 2017;18(2) : 207.
4. Proverbio D, Perego R, Spada E, Bagnagatti De Giorgi G, Della Pepa A, Ferro E. Survey of dermatophytes in stray cats with and without skin lesions in northern Italy. *Vet Med Int.* 2014;2014(2010) : 2010–4.
5. Arysthia A, Umniati SR, Parasmatri I. Perilaku sehat dan sanitasi lingkungan pemilik kucing dengan dermatomikosis di Klaten. *Berita Kedokteran Masyarakat.* 2017;235–8.
6. Putriningsih S, Arjentinia Y. Identifikasi spesies fungi *Microsporium gypseum* dan microsporium nanum penyebab *ringworm* pada sapi bali. *Jurnal Veteriner.* 2018;19(36) : 177–82.
7. Kementerian Pertanian. Manual Penyakit Hewan Mamalia. Jakarta : Direktorat Kesehatan Hewan. 2014.
8. Pravitasari N, Hidayatullah TA, Nuzula AF. Profil dermatofitosis superfisialis periode Januari – Desember 2017 di rumah sakit. *Jurnal Sainika Medika.* 2019;15(1):25–32.
9. Balai Pengkajian Teknologi Pertanian Sumatera Utara. Zoonosis dan upaya pencegahannya (kasus sumatera utara). *J Litbang Pertan.* 2011;30(1):117–24.

10. Ahmad RZ. Permasalahan dan penanggulangan *ring worm*. Lokakarya Nasional Penyakit Zoonosis. 2014;(30):297–303.
11. Kelly B. Superficial Fungal Infectious. *Pediatrics in Review*. 2012. 33(4).
12. Noviatri A, Vidiastuti D, Fauzi A, Lesmana MA. Pengetahuan pemilik anjing di kota Malang terhadap penyakit zoonosis. *ARSHI Vet Lett*. 2019;3(1):5.
13. Dahlan S. Besar sampel dan cara pengambilan sampel dalam penelitian kedokteran dan kesehatan. Edisi 3. Jakarta : Salemba Medika; 2010.
14. Horzinek CM. Dermatophytosis (ringworm). European Advisory Board on Cat Disease. Prancis: ABCD: 2012.
15. Fitriany S, Farouk H, Taqwa R. Perilaku masyarakat dalam pengelolaan kesehatan lingkungan (studi di desa Segiguk sebagai salah satu desa penyangga kawasan hutan suaka margasatwa Gunung Raya Ogan Komering Ulu Selatan). *J Penelit Sains*. 2016;18.1:41–6.
16. Raval HS, Nayak JB, Patel BM, Bhadesiya CM. Zoonotic importance of canine scabies and dermatophytosis in relation to knowledge level of dog owners. *Veterinary World*. 2015;8:763–7.
17. Alho AM, Lima C, Colella V, Carvalho LM De, Otranto D, Cardoso L. Awareness of zoonotic diseases and parasite control practices : a survey of dog and cat owners in Qatar. *Parasites and Vectors*. 2018;(March):0–7.
18. Stull JW, Peregrine AS, Sargeant JM, Weese JS. Household knowledge, attitudes and practices related to pet contact and associated zoonoses in. *BMC Public Health* [Internet]. 2012;12(1):1. Available from: BMC Public Health
19. Kollątaj W, Milczak A, Kollątaj B, Karwat ID, Sygit M, Sygit K. Risk factors for the spread of parasitic zoonoses among dog owners and their families in rural areas. *Ann Agric Environ Med*. 2012;19(1):79–84.
20. Obella Z, Adliyani N. Pengaruh perilaku individu terhadap hidup sehat the effect of human behavior for healthy life. *Majority* 2015;4:109–14.
21. Mattei AS, Beber MA, Madrid IM. Dermatophytosis in small animals. *SOJ* 2(3), pp. 1-6.
22. Vadrean AK, Nirad SWD, Wenti H. Penanganan kesehatan dan penyakit kucing menggunakan expert system berbasis web. *j Sisfokom*. 2020;09:20–9.
23. Mariti C, Bein S. Evaluation of dog welfare before and after a professional grooming session. *Dog Behav*. 2015;1:8–15.

PETUNJUK PENULISAN ARTIKEL MEDIA PENELITIAN DAN PENGEMBANGAN KESEHATAN

KETENTUAN

1. Media Penelitian dan Pengembangan Kesehatan hanya menerima manuskrip yang belum pernah dan tidak akan dipublikasikan pada media lain berupa hasil penelitian, kajian/review di bidang kesehatan.
2. Manuskrip yang diserahkan belum pernah dipublikasikan, tidak sedang dalam proses review di jurnal / media lain, dan selama dalam proses penerbitan di Media Penelitian dan Pengembangan kesehatan tidak akan dicabut/dialihkan ke jurnal/media yang lain. Hal ini dinyatakan dengan Surat Pernyataan yang ditandatangani di atas materai dibuat oleh semua penulis.
3. Hak cipta seluruh isi naskah yang telah dimuat beralih kepada penerbit jurnal dan seluruh isinya tidak dapat dilakukan reproduksi dalam bentuk apapun tanpa izin penerbit.
4. Manuskrip mengenai penelitian yang menggunakan subyek manusia maupun hewan harus melampirkan Lolos Kaji Etik (*Ethical Clearance*).
5. Seluruh pernyataan dalam artikel menjadi tanggung jawab penulis.
6. *Softcopy* manuskrip disertai lembar pernyataan etik penulis dan fotokopi *Ethical Clearance* penelitian, dikirimkan kepada Redaksi Media Penelitian dan Pengembangan Kesehatan melalui OJS Media Litbang Kesehatan <https://ejournal2.litbang.kemkes.go.id/index.php/mpk/submissions>
7. Manuskrip yang tidak memenuhi syarat akan dikembalikan kepada penulis untuk diperbaiki / dilengkapi sebelum diproses lebih lanjut (dikirimkan kepada *peer reviewer*).
8. Tiap manuskrip akan ditelaah oleh paling sedikit dua orang anggota dewan redaksi. Manuskrip yang diterima dapat disunting atau dipersingkat oleh redaksi. Manuskrip yang tidak memenuhi ketentuan dan tidak dapat diperbaiki oleh redaksi akan dikembalikan kepada penulis.

SISTEMATIKA PENULISAN

1. Manuskrip diketik dengan program *Mirosoft Word versi 2003-2007*, huruf *Times New Roman* berukuran 12 *point*, jarak 2 spasi, diberi *line numbers (continues)*, ukuran A4, dengan garis tepi 3 cm, maksimal 20 halaman termasuk abstrak, gambar/tabel olahan.
2. Sistematika penulisan manuskrip hasil penelitian meliputi: judul, nama penulis (lengkap tanpa singkatan), instansi dan alamat, korespondensi penulis (E- mail dan nomor kontak penulis), abstrak disertai kata kunci, pendahuluan, metode, hasil, pembahasan, kesimpulan, saran, ucapan terimakasih, daftar pustaka (min. 15, tidak lebih dari 10 tahun terakhir).
3. Sistematika penulisan manuskrip kajian/review meliputi: judul, nama penulis (lengkap tanpa singkatan), instansi dan alamat, korespondensi penulis (E-mail dan nomor kontak penulis), abstrak, pendahuluan, subjudul-subjudul (sesuai kebutuhan), metode, pembahasan, kesimpulan, saran, ucapan terimakasih, daftar pustaka (min. 25 rujukan, tidak lebih dari 10 tahun terakhir).
4. Judul ditulis singkat, jelas, informatif, tidak menggunakan singkatan, dalam Bahasa Indonesia dan Bahasa Inggris. Maksimal 15 kata, bila terlalu panjang bisa dipotong menjadi anak judul.
5. Nama penulis ditulis lengkap tanpa singkatan, jika lebih dari satu instansi bedakan dengan nomor.
6. Cantumkan alamat email untuk korespondensi. Beri tanda bintang pada nama penulis yang digunakan sebagai koresponden.
7. Abstrak ditulis dalam Bahasa Indonesia dan Bahasa Inggris, berkisar antara 200-250 kata, tanpa subjudul, diketik mengalir dalam 1 alinea, berisi ringkasan singkat dan kesimpulan dari manuskrip, dilengkapi dengan 3-5 kata kunci (*keywords*).
8. Pendahuluan tanpa sub judul memuat latar belakang masalah, tinjauan pustaka yang terkait masalah, dan masalah/tujuan penelitian.
9. Metode untuk manuskrip hasil penelitian ditulis tanpa sub judul menjelaskan tentang materi/komponen/objek yang diteliti, design, sampel, metode sampling, teknik analisis.
10. Metode untuk manuskrip kajian berisi tentang strategi pencarian literatur, kriteria inklusi/eksklusi, cara memperoleh artikel, metode review (klasifikasi artikel, lembar pencatatan data), presentasi data.
11. Hasil berisi temuan penelitian / kajian.
12. Tabel, grafik dan gambar disisipkan dalam naskah, tidak terpisah di halaman tersendiri, maksimal 5 tabel dan 3 grafik/gambar, dengan resolusi minimal 300 dpi. Beri nomor dan keterangan yang jelas di atas tabel dan di bawah gambar/grafik.
13. Pembahasan berisi tentang diskusi temuan termasuk menjawab pertanyaan penelitian dan mengupas hal-hal terkait dengan tujuan penelitian dibandingkan/diselaraskan dengan hasil penelitian lain. Jangan mengulang hasil di butir 9.
14. Kesimpulan berisi tentang pernyataan ringkas terkait dengan hasil untuk menjawab tujuan penelitian, dibuatdalam bentuk narasi paragraph, bukan poin-poin.
15. Saran diarahkan untuk menyelesaikan masalah sesuai temuan.
16. Ucapan terimakasih disampaikan kepada lembaga dan/atau pihak yang membantu penelitian dan pemberi dana penelitian.
17. Daftar pustaka ditulis sesuai dengan nomor pemunculan dalam teks, tidak lebih dari 10 (sepuluh) tahun terakhir, 80% berupa acuan primer (dari artikel jurnal) menggunakan sistem Vancouver dengan penjelasan sebagai berikut:

a. Artikel yang bersumber dari jurnal

- Nama penulis. Judul artikel. Singkatan nama jurnal. Tahun, bulan (bila ada), tanggal (bila ada), volume, nomor, halaman.
- Nama penulis disebutkan nama keluarga lalu (tanpa koma) singkatan inisial nama diri dan (given name) nama panjang (middle name) yang tidak dipisahkan spasi. Misal: Halpern SD, Ubel PA. Halpern adalah nama keluarga, SD adalah singkatan inisial nama depan dan nama panjang.
- Bila penulis jumlahnya 6, maka semua nama dicantumkan. Bila jumlahnya melebihi 6, maka hanya 6 pertama yang dicantumkan, selanjutnya dituliskan sebagai *et al.*
- Gunakan huruf besar seminim mungkin, hanya pada huruf pertama maupun kata-kata yang memang harus menggunakan huruf besar.
- Gunakan singkatan nama jurnal yang dibakukan pada situs web NML (national medical library), di <http://www.nlm.nih.gov/tsd/serials/lji/html> tanpa titik di akhir setiap singkatan, kecuali di akhir.
- Singkatan bulan jurnal diterbitkan adalah tiga huruf pertama
- Gunakan tanda semicolon tanpa spasi setelah pencantuman tanggal atau tahun (bila tidak ada tanggal/bulan), dan colon setelah volume dan nomor.
- Gunakan rentang jumlah halaman, yaitu halaman pertama dan terakhir tanpa pengulangan angka yang tidak ada gunanya. Misal: 284–7 dan bukan 284–287.

Contoh:

1. Artikel jurnal secara umum

Misal:

1. Kasapis C, Thompson PD. The effects of physical activity on serum C-reactive protein and inflammatory markers. A systematic review. *J Am Coll Cardiol.*2005;45(10):1563–9.

2. Atau (bila jurnal tersebut memiliki paginasi yang berkesinambungan)

Misal:

1. Halpern SD, Ubel PA, Caplan AL. Solid organ transplantation in HIV-infected patients. *N Engl J Med.* 2002;347:284–7.

3. Penulis lebih dari 6 orang:

Misal:

1. Ennis JL, Chung KK, Renz EM, Barillo DJ, Albrecht MC, Jones JA, et al. Joint theater trauma system implementation of burn resuscitation guidelines improves outcomes in severely burned military casualties. *J Trauma.* 2008;64:S146–S152.

4. Bila terdapat identifikasi unik, maka informasi tersebut dapat dicantumkan pada daftar pustaka:

1. Halpern SD, Ubel PA, Caplan AL. Solid organ transplantation in HIV-infected patients. *N Engl J Med.* 2002;347:284–7. PubMed PMID: 12140307.

5. Untuk jurnal yang penulisnya adalah suatu organisasi:

Misal:

1. EAST Practice Guideline Committee. Resuscitation endpoints. *J Trauma.*2004;57(4):898–912.

b. Artikel yang bersumber dari buku:

- Sebagaimana artikel pada jurnal, bila jumlah penulis lebih dari 6 orang, maka penulis ke 6 dan seterusnya dicantumkan sebagai *et al.*
- Bila penulisnya adalah suatu organisasi, dituliskan dengan tatacara sebagaimana penulisan daftar pustaka pada artikel.
- Judul buku ditulis dengan huruf besar minimal sebagaimana penulisan daftar pustaka pada artikel.
- Nomor edisi hanya dicantumkan untuk edisi kedua dan atau seterusnya.
- Titik hanya dicantumkan di akhir singkatan inisial nama depan dan nama panjang penulis terakhir, setelah judul buku, setelah nomor edisi, dan di akhir penulisan halaman.
- Personal author(s) dituliskan sebagai berikut. Penulis, judul buku, edisi (bila ada, dan bukan yang pertama), kota, tahun diterbitkan.

Misal:

1. Murray PR, Rosenthal KS, Kobayashi GS, Pfaller MA. *Medical microbiology.* 4th ed. St.Louis: Mosby; 2002.

c. Artikel yang bersumber dari suatu bab dalam buku:

- Penulis yang artikelnnya disitasi, judul bab, editor, judul buku, tempat diterbitkan, penerbit, tahun, volume (bila ada) dan halaman. Catatan: halaman menggunakan p. (untuk page atau pages); tidak digunakan pada artikel jurnal.
- Misal:
 1. Salyapongse AN, Billiar TR. Nitric oxide as a modulator of sepsis: therapeutic possibilities. In: Baue AE, Faist E, Fry DE, editors. *Multiple organ failure: pathophysiology, prevention and therapy.* New York: Springer; 2000. p. 176–87.

d. Artikel yang bersumber dari suatu thesis/disertasi:

- Penulis, judul thesis/disertasi diikuti jenisnya dalam kurung kotak, kota, nama universitas, tahun.

Misal:

1. Kaplan SJ. Post-hospital home health care: the elderly's access and utilization [dissertation]. St. Louis (MO): Washington Univ.; 1995.

e. Artikel yang bersumber dari surat kabar

- Penulis (bila ada), judul artikel, judul surat kabar, tahun, bulan, tanggal, section (bila ada), halaman, kolom.
- Singkatan baku untuk surat kabar: Sect. untuk section, col. untuk kolom, untuk bulan digunakan singkatan tiga huruf pertama.
- Tanggal diikuti semicolon (tanpa spasi sesudahnya) dan section diakhiri dengan colon (tanpa spasi sesudahnya).

Misal:

2. Tynan T. Medical improvements lower homicide rate: study sees drops in assault rate. The Washington Post. 2002 Aug 12;Sect. A:2 (col. 4).

f. Artikel yang bersumber dari audiovisual

- Untuk referensi audiovisual seperti pita rekaman, kaset video, slides dan film, ikuti format seperti pada buku dengan mencantumkan media (jenis material) dalam kurung kotak setelah judul.

• Misal:

3. Chason KW, Sallustio S. Hospital preparedness for bioterrorism [videocassette]. Secaucus (NJ): Network for Continuing Medical Education; 2002.

g. Artikel yang bersumber dari media elektronik

1. Internet

- Untuk referensi artikel yang dipublikasi di internet, ikuti detail bibliografi sebagai jurnal yang dicetak dengan tambahan sebagai berikut:
 - Setelah judul jurnal (dalam singkatan), tambahkan internet dalam kurung kotak.
 - Tanggal melakukan sitasi materi bersangkutan dengan tahun, bulan tanggal (dalam singkatan) dalam kurung kotak tanpa tanda titik dan diikuti oleh semicolon [cited 2002 Aug12];
 - Setelah volume dan nomor issue, tambahkan jumlah halaman layar dalam kurung kotak [about 1p.].
 - Gunakan kalimat 'available from:' yang diikuti URL (alamat web)

Misal:

1. Abood S. Quality improvement initiative in nursing homes: the ANA acts in an advisory role. Am J Nurs [internet]. 2002 Jun [cited 2002 Aug 12]; 102(6):[about 1p.]. Available from <http://www.nursingworld.org/AJN/2002/June/Wawatch.htm>

2. Artikel dengan identifikasi digital (digital object identifier, DOI)

- Untuk artikel yang memiliki DOI, maka informasi tersebut harus dicantumkan setelah halaman.

Misal:

2. Roberts I, Alderson P, Bunn F, Chinnock P, Ker K, Schierhout G. Colloids versus rystalloids for fluid resuscitation in critically ill patients. Cochrane Database of Systematic Reviews 2004, Issue 4. Art. No: CD000567. DOI: 0.1002/14651858.CD000567.pub2.

3. Home page / situs web

- Referensi dari situs web harus menyertakan home page / situs web diikuti [internet], nama dan lokasi organisasi, beserta tanggal dan masa berlakunya copyright. Tanggal update dan saat materi disitasi dicantumkan dalam kurung kotak. URL dicantumkan setelah 'Available from:'

Misal:

3. Cancer-Pain.org [internet]. New York: Association of Cancer Online Resources, In.;c2000-01 [updated 2002 May 16; cited 2002 Jul 9]. Available from: <http://www.cancer-pain.org/>

Contoh lebih detail untuk referensi menurut sistem Vancouver dapat ditelusuri pada situs web: http://www.nlm.nih.gov/bsd/uniform_requirements.html

Disarankan untuk menyusun daftar pustaka dengan menggunakan aplikasi seperti Mendeley, End Note, Zotero, dll.

SURAT PERNYATAAN ETIKA
Ethical Statement

Judul Artikel :
Article Title

Nama Seluruh Penulis :
Names of All Authors

No. HP/Telp. :
Telephone Number

Alamat Email :
Email Address

Alamat Kantor :
Institution Address

Dengan ini kami menyatakan bahwa :
We here by state that

1. Artikel yang kami kirimkan adalah hasil asli yang ditulis oleh nama-nama penulis yang tercantum di atas dan belum pernah dipublikasi pada media manapun;
The article we have submitted to the journal for review is original, has been written by the stated authors and has not been published elsewhere.
2. Artikel terlampir telah ditulis dan diserahkan atas sepengetahuan dan ijin dari tim penulis lainnya (penulis kedua, ketiga, dst)
This article has been written and submitted with with the knowledge and consent of the other writers team (the second author, the third author, etc.).
3. Artikel terlampir tidak sedang dalam proses pertimbangan/review di jurnal/media lain, dan tidak akan dikirimkan ke jurnal/media yang lain selama dalam proses penelaahan oleh Media Penelitian dan Pengembangan Kesehatan.
This article is not currently being considered/reviewed for publication by any other journal and will not be submitted for such review while under review by Media Penelitian dan Pengembangan Kesehatan.
4. Artikel terlampir bebas dari fabrikasi, falsifikasi, plagiasi, dan duplikasi.
This article does not contain fabrication, falsification, plagiarism, and duplication.
5. Penelitian yang bersangkutan telah lolos uji etik (dibuktikan dengan melampirkan *fotocopy Ethical Clearance Statement*).
The research used in this article has passed the test of ethics (proven by attaching a copy of Ethical Clearance Statement).
6. Kami telah memperoleh izin tertulis dari pemilik hak cipta setiap pernyataan atau dokumen yang diperoleh dari produk-produk ber-hak cipta, serta telah menyebutkan sumber referensi yang digunakan dalam artikel ini.
We have obtained written permission from copyright owners for any excerpts from copyrighted works that are included and have credited the sources in this article.

Tanda tangan :
Author signature(s)



Tanggal :
Date

Nama :
Name

Media Penelitian dan Pengembangan Kesehatan
Jl. Percetakan Negara No. 29, Jakarta Pusat 10560,
Indonesia
E-mail: media@litbang.depkes.go.id

Pernyataan Hak Cipta
(Copyright Statement)

Naskah yang berjudul:

.....
.....
.

Penulis (sebutkan semua):

- 1)
- 2)
- 3)
- 4)
- 5)
- 6)
- 7)

Penulis menyatakan bahwa:

- 1) Kutipan data berbentuk kata, angka, gambar, tabel yang merupakan barang hak cipta (*copyright*), disalin (*reproduce*), digambar (*redrawn*), ditabelkan (*reuse*) dalam versi sendiri, sudah seijin pemegang hak cipta (pengarang, penerbit, organisasi) dan sudah menyebutkan referensi sesuai format pengutipan data.
- 2) Naskah ini asli, belum pernah dipublikasikan dan/atau tidak sedang dalam proses pengajuan di jurnal lain
- 3) Penulis mempunyai wewenang penuh untuk mengalihkan hak cipta (*transfer of copyright*) naskah ini kepada Media Penelitian dan Pengembangan Kesehatan dan penulis bertanggung jawab atas kemungkinan konflik kepentingan dalam artikel ini.

.....
Disetujui oleh
Penulis utama

.....

Untuk diisi oleh Pemimpin Redaksi
Naskah ini diterbitkan pada Volume, Nomor, Tahun.....



MEDIA PENELITIAN DAN PENGEMBANGAN KESEHATAN

SURAT PERSETUJUAN PENERBITAN *Letter of Approval to Publish*

Yang bertanda tangan dibawah ini:

Nama :

Instansi :

Alamat :

No Tlp :

Email :

Dengan ini menyatakan bahwa saya SETUJU/TIDAK SETUJU*) artikel:

Ref. No :

Judul **) :

.....

Nama penulis ***) :

Telah kami baca dengan seksama dan menyetujui artikel versi final tersebut untuk dimuat pada Media Penelitian dan Pengembangan Kesehatan Volume ... Nomor ... Tahun yang diterbitkan oleh Badan Penelitian dan Pengembangan Kesehatan.

Selain itu, saya juga menyatakan bahwa saya bertanggung jawab penuh terhadap isi artikel, baik secara ilmiah maupun hukum apabila dikemudian hari terdapat tuntutan terhadap artikel ilmiah ini.

Demikian pernyataan ini saya buat, agar menjadi maklum.

.....

Yang membuat pernyataan
Penulis pertama

.....

Keterangan :

- *) Coret yang tidak perlu
- **) Isi dan format tulisan sesuai dengan yang dikirimkan setelah direvisi oleh reviewer
- ***) Ditulis seluruh penulis

Judul dalam Bahasa Indonesia, Ditulis Singkat, Jelas, Informatif, Tidak Menggunakan Singkatan ← 18 pt, bold, times new roman

Judul dalam Bahasa Inggris, Ditulis Singkat, Jelas, Informatif, Tidak Menggunakan Singkatan ← 11 pt, bold, italic, times new roman

Sri Lestari^{1*}, Susi Annisa², Rini Sekarsih² ← 11 pt, bold, times new roman

¹Badan Penelitian dan Pengembangan Kesehatan, Kementerian Kesehatan RI, Jl. Percetakan Negara No. 29 Jakarta Pusat, Indonesia ← 10 pt, times new roman

²Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia, Jl. Salemba Raya, Jakarta Pusat, Indonesia ← 10 pt, times new roman

*Korespondensi Penulis : sri-lestari@litbang.depkes.go.id ← 10 pt, times new roman

Abstrak ← 10 pt, bold, italic, arial

Abstrak dalam Bahasa Indonesia, berkisar antara 200 – 250 kata, berisi ringkasan singkat dan kesimpulan dari manuskrip, dilengkapi dengan 3 – 5 kata kunci (keywords), ditulis menggunakan font Arial ukuran 11 dan cetak miring. Abstrak dalam Bahasa Indonesia, berkisar antara 200 – 250 kata, berisi ringkasan singkat dan kesimpulan dari manuskrip, dilengkapi dengan 3 – 5 kata kunci (keywords), ditulis menggunakan font Arial ukuran 11 dan cetak miring. Abstrak dalam Bahasa Indonesia, berkisar antara 200 – 250 kata, berisi ringkasan singkat dan kesimpulan dari manuskrip, dilengkapi dengan 3 – 5 kata kunci (keywords), ditulis menggunakan font Arial ukuran 11 dan cetak miring. Abstrak dalam Bahasa Indonesia, berkisar antara 200 – 250 kata, berisi ringkasan singkat dan kesimpulan dari manuskrip, dilengkapi dengan 3 – 5 kata kunci (keywords), ditulis menggunakan font Arial ukuran 11 .

Kata kunci : Abstrak, Bahasa, Indonesia

Abstract ← 10 pt, bold, italic, arial

Abstrak dalam Bahasa Inggris, berkisar antara 200 – 250 kata, berisi ringkasan singkat dan kesimpulan dari manuskrip, dilengkapi dengan 3 – 5 kata kunci (keywords), ditulis menggunakan font Arial ukuran 11 dan cetak miring. Abstrak dalam Bahasa Inggris, berkisar antara 200 – 250 kata, berisi ringkasan singkat dan kesimpulan dari manuskrip, dilengkapi dengan 3 – 5 kata kunci (keywords), ditulis menggunakan font Arial ukuran 11 dan cetak miring. Abstrak dalam Bahasa Inggris, berkisar antara 200 – 250 kata, berisi ringkasan singkat dan kesimpulan dari manuskrip, dilengkapi dengan 3 – 5 kata kunci (keywords), ditulis menggunakan font Arial ukuran 11 dan cetak miring. Abstrak dalam Bahasa Inggris, berkisar antara 200 – 250 kata, berisi ringkasan singkat dan kesimpulan dari manuskrip, dilengkapi dengan 3 – 5 kata kunci (keywords), ditulis menggunakan font Arial ukuran 11 dan cetak miring.

Keywords : Abstrak, Bahasa, Inggris

PENDAHULUAN ← 11 pt, bold, times new roman

Pendahuluan tanpa sub judul memuat latar belakang masalah, tinjauan pustaka yang terkait masalah, dan masalah/tujuan penelitian. Ditulis menggunakan huruf Times New Roman ukuran 11, justify. Pendahuluan tanpa sub judul memuat latar belakang masalah, tinjauan pustaka yang terkait masalah, dan masalah/tujuan penelitian. Ditulis menggunakan huruf Times New Roman ukuran 11, justify.

Pendahuluan tanpa sub judul memuat latar belakang masalah, tinjauan pustaka yang terkait masalah, dan masalah/tujuan penelitian. Ditulis menggunakan huruf Times New Roman ukuran 11, justify. Pendahuluan tanpa sub judul memuat latar belakang masalah, tinjauan pustaka yang terkait masalah, dan masalah/tujuan penelitian. Ditulis menggunakan huruf Times New Roman ukuran 11, justify.

METODE ← 11 pt, bold, times new roman

Metode untuk manuskrip hasil penelitian ditulis tanpa sub judul menjelaskan tentang materi/komponen/objek yang diteliti, design, sampel, metode sampling, teknik analisis. Ditulis menggunakan huruf Times New Roman ukuran 11, justify.

Metode untuk manuskrip kajian berisi tentang strategi pencarian literature, kriteria inklusi/eksklusi, cara memperoleh artikel, metode review (klasifikasi artikel, lembar pencatatan data), presentasi data. Ditulis menggunakan huruf Times New Roman ukuran 11, justify.



Gambar 1. Jurnal Media Penelitian dan Pengembangan Kesehatan

HASIL ← 11 pt, bold, times new roman

Hasil berisi temuan dari penelitian atau kajian yang telah dilakukan. Ditulis menggunakan huruf Times New Roman ukuran 11, justify.

PEMBAHASAN ← 11 pt, bold, times new roman

Pembahasan berisi tentang diskusi temuan termasuk menjawab pertanyaan penelitian dan mengupas hal-hal terkait dengan tujuan penelitian dibandingkan/diselaraskan dengan hasil penelitian lain. Ditulis menggunakan huruf Times New Roman ukuran 11, justify.

Pembahasan berisi tentang diskusi temuan termasuk menjawab pertanyaan penelitian dan mengupas hal-hal terkait dengan tujuan penelitian dibandingkan/diselaraskan dengan hasil penelitian lain. Ditulis menggunakan huruf Times New Roman ukuran 11, justify.

Tabel 1. Format Tabel Jurnal Media

Objek	Ukuran Huruf	Jenis Huruf	Penjajaran
Judul Bahasa Indonesia	18 pt	TNR, Bold	Rata Kiri
Judul Bahasa Inggris	11 pt	TNR, bold, italic	Rata Kiri
Abstrak	10 pt	Arial, italic	Justify
Isi	11 pt	TNR	Justify

KESIMPULAN ← 11 pt, bold, times new roman

Kesimpulan berisi tentang pernyataan ringkas terkait dengan hasil untuk menjawab tujuan penelitian, dibuat dalam bentuk narasi paragraf, bukan poin-poin. Ditulis menggunakan huruf Times New Roman ukuran 11, justify.

SARAN ← 11 pt, bold, times new roman

Saran diarahkan untuk menyelesaikan masalah sesuai temuan. Ditulis menggunakan huruf Times New Roman ukuran 11, justify.

UCAPAN TERIMA KASIH ← 11 pt, bold, times new roman

Ucapan terima kasih disampaikan kepada lembaga dan/atau pihak yang membantu penelitian dan pemberi dana penelitian. Ditulis menggunakan huruf Times New Roman ukuran 11, justify.

DAFTAR PUSTAKA ← 10 pt, bold, times new roman

Daftar pustaka ditulis sesuai dengan nomor pemunculan dalam teks, minimal 15 rujukan untuk manuskrip hasil penelitian/ minimal 25 rujukan untuk manuskrip kajian/review, tidak lebih dari 10 (sepuluh) tahun terakhir, 80% berupa acuan primer (dari artikel jurnal), dan menggunakan sistem Vancouver, contoh :

1. Kasapis C, Thompson PD. The effects of physical activity on serum C-reactive protein and inflammatory markers. A systematic review. *J Am Coll Cardiol.*2005;45(10):1563-9.
2. Halpern SD, Ubel PA, Caplan AL. Solid organ transplantation in HIV-infected patients. *N Engl J Med.* 2002;347:284-7