

PENGARUH PEMBERIAN EKSTRAK KULIT MANGGIS PADA TIKUS TUBERKULOSIS YANG DIBERI ISONIAZID TERHADAP KADAR KOLESTEROL

Millenia Hardyalensi, Indah Widyaningsih

Fakultas Kedokteran, Universitas Wijaya Kusuma Surabaya, Indonesia

Universitas Wijaya Kusuma Surabaya, Indonesia

Email: indatamun@uwks.ac.id

Abstrak

Penderita tuberkulosis mengalami penurunan jumlah kolesterol pada tubuhnya dikarenakan terjadi proses inflamasi karena adanya peningkatan pembentukan radikal bebas karena stres oksidatif yang timbul sebagai akibat dari aktivitas fagositik monosit dan makrofag yang meningkat. Maka dari itu diperlukan pengobatan tambahan untuk mengatasi radikal bebas dan ROS supaya inflamasi pada pasien TB tidak semakin buruk dan kadar kolesterol dapat normal kembali. Pengobatan isoniazid pada penderita TB dapat meningkatkan kadar kolesterol namun tidak terjadi secara signifikan, dan hasilnya masih lebih rendah dibandingkan kadar kolesterol pada individu yang sehat. Ekstrak kulit manggis memiliki kandungan yang beragam dan salah satunya xanthone yang bisa sebagai antiinflamasi dan dapat menghambat peningkatan pembentukan radikal bebas pada penderita TB. Tujuan utama pada penelitian ini adalah untuk mengetahui pengaruh ekstrak kulit manggis pada tikus TB yang diberi isoniazid terhadap kadar kolesterol. Penelitian ini merupakan penelitian eksperimental laboratorium dengan *metode randomized posttest only*. Sampel penelitian yang digunakan oleh peneliti sebelumnya yaitu Dr. dr. Indah Widyaningsih., M. Kes adalah serum darah tikus putih (*Rattus Norvegicus*) yang berumur 2-3 bulan dengan berat badan 200-250 gram. Uji analisis yang digunakan dalam penelitian ini adalah uji *Kruskall-Wallis*. Hasil analisis yang sudah dilakukan peneliti, diketahui tidak ada pengaruh Ekstrak Kulit Manggis terhadap Kadar Kolesterol pada tikus TB yang diberi Isoniazid.

Kata kunci : Ekstrak Kulit Manggis, Kadar Kolesterol, Tuberkulosis, Isoniazid.

Pendahuluan

Menurut World Health Organization (2020) Tuberkulosis disebabkan (*Mycobacterium tuberculosis*) yang paling sering menyerang paru-paru. Tuberkulosis dapat disembuhkan dan dicegah. Tuberkulosis menyebar dari orang ke orang melalui droplet. Penderita TB aktif yang mengalami batuk/melalui bersin keudara akan menjadi droplet nuclei/partikel infeksi, bila partikel infeksi tersebut terhisap oleh orang sehat dan menempel pada jalan nafas paru-paru.

Pengobatan untuk TB menggunakan empat obat lini pertama TB diantaranya

How to cite:	Millenia Hardyalensi, Indah Widyaningsih (2023) Pengaruh Pemberian Ekstrak Kulit Manggis Pada Tikus Tuberkulosis yang Diberi Isoniazid Terhadap Kadar Kolesterol, (8) 6, http://dx.doi.org/10.36418/syntax-literate.v7i11.12476
E-ISSN:	2548-1398
Published by:	Ridwan Institute

adalah, obat isoniazid (INH), rifampisin (RIF), pirazinamid (PZA) dan etambutol (EMB) (Qiyaam et al., 2020). Pada penelitian ini hanya menggunakan obat tunggal Isoniazid (INH) karena merupakan obat sintesis pertama yang memediasi pembunuhan bakterisidal dari *Mycobacterium tuberculosis*, hal ini adalah sebuah terobosan klinis utama. Sampai hari ini, INH tetap menjadi salah satu pengobatan untuk penderita tuberkulosis (Edyawati et al., 2021).

Penurunan tingkat kolesterol total dan HDL kolesterol telah diamati terjadi pada tahap awal penderita tuberkulosis dengan peningkatan kadar Triglisericid di fase selanjutnya. Pada akhir perawatan selama enam bulan, tingkat total kolesterol tetap signifikan lebih rendah pada pasien yang diobati TB bila dibandingkan dengan kontrol yang sehat. Namun, dibandingkan dengan tingkat sebelum pengobatan, tingkat kolesterol total dan HDL meningkat secara signifikan setelah pengobatan (Sushilendu et al., 2019).

Kolesterol merupakan metabolit yang mengandung lemak sterol yang berada di membran sel dan disirkulasikan dalam plasma darah (Boughter et al., 2016). Pasien yang menderita Tuberkulosis mengalami penurunan kadar kolesterol dalam tubuhnya (Taparia & Lenka, 2022). Penderita Tuberkulosis akan mengalami penurunan asupan dan malabsorpsi nutrisi disebabkan dari tidak adanya nafsu makan serta terjadi perubahan metabolisme dalam tubuh akibat dari infeksi *M. tuberculosis*. Malnutrisi ini sendiri malah memperberat perjalanan tuberkulosis dan mempengaruhi prognosis tingkat kematian serta pengobatannya (A. P. Tambunan, 2018).

Penderita tuberkulosis mengalami kondisi inflamasi yang menyertai infeksi dan menyebabkan radikal bebas dan reactive oxygen species (ROS) lepas dan mempengaruhi profil lipid penjamu (host) melalui peningkatan peroksidase lipid. Dengan adanya peningkatan peroksidase lipid maka akan terjadi penurunan konsentrasi serum lipid dalam tubuh begitu juga penurunan konsentrasi kolesterol yang signifikan (H. Tambunan, 2019).

Beberapa studi melaporkan bahwa peroksidasi lipid oleh radikal bebas dapat mengurangi lipid serum. Semakin banyak bukti dari penelitian sebelumnya menunjukkan bahwa profil lipid yang berubah dan terutama kadar kolesterol secara signifikan terkait dengan tuberkulosis sedangkan kolesterol tinggi memberikan perlindungan terhadap pasien yang terinfeksi dengan *M. Tuberculosis* (Vidhya Hindu et al., 2019).

Peroksidasi lipid oleh radikal bebas dapat mengurangi lipid serum. Semakin banyak bukti dari penelitian sebelumnya menunjukkan bahwa profil lipid yang berubah dan terutama kadar kolesterol secara signifikan terkait dengan infeksi *M. tuberculosis* sedangkan kolesterol tinggi memberikan perlindungan terhadap pasien yang terinfeksi dengan *M. Tuberculosis* (Vidhya Hindu et al., 2019).

Hipokolesterolemia meningkatkan perkembangan tuberkulosis sedangkan hiperkolesterolemia bisa melindungi kita dari peningkatan perkembangan *M. tuberculosis*. Kolesterol dalam membran sel limfosit penting untuk fungsi sitotoksik. Limfosit aktif merekrut sel CD4+, CD8+, sel T makrofag dan melepaskan molekul, seperti interferon dan faktor nekrosis tumor yang membuat mereka lebih efisien dalam membunuh *M. tuberculosis*. Ketidakmampuan makrofag untuk mengambil

M.tuberkulosis bisa dikarenakan kandungan kolesterol yang rendah dari membran sel penderita (Gordon et al., 2021).

Kulit manggis kaya akan xanthon. Xanthon sendiri dapat dipercaya bermanfaat sebagai antiinflamatori, antibakteri, antialergi, dan dapat melawan perkembangan sel kanker (Kusumawati et al., 2018). Manggis adalah tanaman yang dibudi daya di daerah tropis. Tumbuhan ini dapat tumbuh dengan baik dan subur pada daerah yang mendapat banyak sinar matahari, kelembaban tinggi, serta daerah yang tidak mengalami musim kemarau panjang. Tanaman manggis banyak didapatkan di hutan belantara Kalimantan Timur Indonesia atau di semenanjung Malaya. Dari Asia Tenggara, tanaman ini merembet ke daerah Amerika Tengah dan ke daerah tropis lainnya seperti Srilanka, Malagasi dan masih banyak lagi.

Kandungan kulit buah manggis mengandung alkaloid, saponin, triterpenoid, tanin, fenolik, flavonoid, glikosida dan steroid. senyawa pada tumbuhan yang bersifat antibakteri (Indah et al., 2022). Molekul alami α -mangostin, xanthone, dan zat bioaktif lainnya di kulit manggis diyakini memiliki banyak manfaat untuk pengobatan. Senyawa yang beragam ini memiliki sifat antioksidan, seperti xanthone, flavonoid dan antosianin (Burguete et al., 2016). Xanthone bisa sebagai metabolit sekunder bioaktif utama yang dilaporkan memiliki banyak aktivitas farmakologis termasuk antioksidan, antijamur, anti bakteri, sitotoksik, antiinflamasi, antihistamin, anti HIV, antimalarial dan kegiatan lainnya (Romadhoni & Widowati, 2017).

Pada individu yang normal, ekstrak kulit manggis dapat digunakan untuk menurunkan kadar kolesterol. Ekstrak kulit manggis sebagai bahan utama yang mengandung sejumlah nilai gizi, seperti Energi 465,8 kkal, Protein 10,1 g, Lemak 19,3 g, KH 75,4 g, Fe 3,5 mg, Vit C 48,9 mg, Xanthone 63,9 mg, yang membantu dalam pengaruh dan peningkatan hemoglobin dan berat badan pada pasien dengan penyakit paru tuberkulosis. Hasil penelitian Conference and Health menyatakan bahwa berat badan meningkat pada pasien Tuberkulosis yang mengkonsumsi ekstrak kulit manggis dengan rata-rata kenaikan berat badan 1,0360 kg pada kelompok perlakuan dengan pemberian formula garcinia dengan konsumsi OAT regular dan penambahan berat badan 0,8800 kg pada kelompok kontrol yang hanya mengkonsumsi OAT rutin tanpa formula garcinia. Sehingga dapat disimpulkan bahwa ada pengaruh pemberian formula garcinia bersama dengan konsumsi OAT regular pada penambahan berat badan pada kelompok perlakuan dan ada pengaruh konsumsi OAT rutin pada penambahan berat badan sebagai perbandingan (Susyani et al., 2021).

M.Tuberculosis dapat beradaptasi untuk bertahan hidup di dalam inang manusia dan bakteri ini memiliki kemampuan untuk memetabolisme lemak yang diturunkan dari inang (asam lemak dan kolesterol). Hal ini dianggap memungkinkan persistensi bakteri untuk jangka waktu yang lama. Beberapa bukti menunjukkan bahwa lipid inang (asam lemak dan kolesterol) berfungsi sebagai sumber karbon yang penting untuk M. Tuberculosis selama infeksi dan juga memetabolisme lipid meningkatkan kelangsungan hidup M.Tuberculosis selama infeksi, bakteri ini juga memiliki kemampuan memetabolisme kolesterol. Pemanfaatan nutrisi ini sangat penting memutuskan

kelangsungan hidup *M.tuberculosis* dalam makrofag dan dalam berbagai model infeksi *in vivo* (Nazarova, 2017).

Tujuan dari penelitian ini adalah untuk mengetahui pengaruh ekstrak kulit manggis dengan berbagai dosis pada tikus tuberkulosis yang diberi inh terhadap kadar kolesterol.

Metode Penelitian

Penelitian dilakukan dengan *true experiment* dengan desain *randomized posttest only* dengan hewan coba tikus wistar yang diinduksi *M. Tuberculosis*, penelitian dilakukan dengan 6 kelompok perlakuan. Penelitian ini dilaksanakan di Institute of Tropical Disease Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga Surabaya dan hasil penelitian dibaca di Padia Lab Surabaya. Kuman *M.tuberculosis* yang dipakai strain H37Rv (ATCC 27294). Dosis INH yang dipakai adalah 300mg/kgbb.

Sampel penelitian yang digunakan oleh peneliti sebelumnya yaitu Dr. dr. Indah Widyaningsih., M. Kes adalah serum darah tikus putih (*Rattus Norvegicus*) yang berumur 2-3 bulan dengan berat badan 200-250 gram. Berdasarkan penelitian terdahulu maka tikus yang dipakai sesuai dengan kelompok perlakuan adalah 24 ekor. Ekstrak kulit manggis diberikan pada masing-masing kelompok perlakuan (P-1, P-2, P-3, dan P-4) setelah terlebih dahulu dikondisikan mengalami TB dengan injeksi intratrakhea *M. tuberculosis*. Ekstrak kulit manggis yang diberikan adalah 100 mg/kg BB, 200 mg/kg BB, 300 mg/kg BB, 400 mg/kg BB pada masing-masing kelompok perlakuan. Ekstrak kulit manggis diberikan dengan cara disonde sesuai dengan dosis yang telah ditetapkan sebanyak satu kali perharinya.

Kelompok perlakuan terdiri dari 6 kelompok, kelompok K1: adalah tikus yang diinfeksi kan *M. tuberculosis*. Kelompok K2: adalah tikus yang sudah terinfeksi lalu diberi INH 300mg/kgbb/hari selama 14 hari. Kelompok P1: adalah tikus yang sudah terinfeksi lalu diberi INH 300mg/kgbb/hari dan ekstrak kulit manggis 100mg/kgbb/hari selama 14 hari. Kelompok P2: adalah tikus yang sudah terinfeksi lalu diberi INH 300mg/kgbb/hari dan ekstrak kulit manggis 200mg/kgbb/hari selama 14 hari. Kelompok P3: adalah tikus yang sudah terinfeksi lalu diberi INH 300mg/kgbb/hari dan ekstrak kulit manggis 300mg/kgbb/hari selama 14 hari. Kelompok P4: tikus yang sudah terinfeksi lalu diberi INH 300mg/kgbb/hari dan ekstrak kulit manggis 400mg/kgbb/hari selama 14 hari (Widyaningsih et al., 2021).

Proses euthanasia tikus pada percobaan ini menggunakan metode instalasi obat bius. Sebelum diambil darahnya tikus dimasukkan kedalam toples yang sudah berisi obat bius.

Prosedur Pembuatan Serum:

1. Darah dimasukkan ke dalam tabung dan didiamkan selama 10-20 menit
2. Memusingkan darah selama 15 menit dengan kecepatan 3000 rpm
3. Memisahkan serum darah dari endapan sel darah merah dengan cara dipipet dan ditampung dalam tabung reaksi yang bersih dan kering
4. Serum disimpan dalam suhu -20⁰C.

Alat dan bahan yang dipakai adalah :

1. Bahan yang digunakan :
 - a. Isolat kuman *M. tuberculosis H37Rv*
 - b. Ekstrak Kulit manggis
 - c. INH
 - d. Bahan-bahan kimia (pelarut) : etanol 96%
2. Alat yang digunakan :
 - a. Tikus wistar
 - b. Timbangan digital
 - c. Gelas ukur
 - d. Pipet ukur
 - e. Spektrofotometer

Berdasarkan rumus Federer, didapatkan hasil untuk besar sampel minimal 4 untuk setiap kelompok, sehingga penelitian ini menggunakan minimal 24 ekor subjek yang diteliti. Sampel yang digunakan adalah serum. Terdapat dua variabel dalam penelitian ini dimana variabel terikat adalah kadar kolesterol pada tikus wistar dan variabel bebasnya adalah dosis ekstrak kulit manggis dan isoniazid. Penelitian dilakukan penelitian pada bulan Juni 2021 hingga September 2021.

Hasil dan Pembahasan

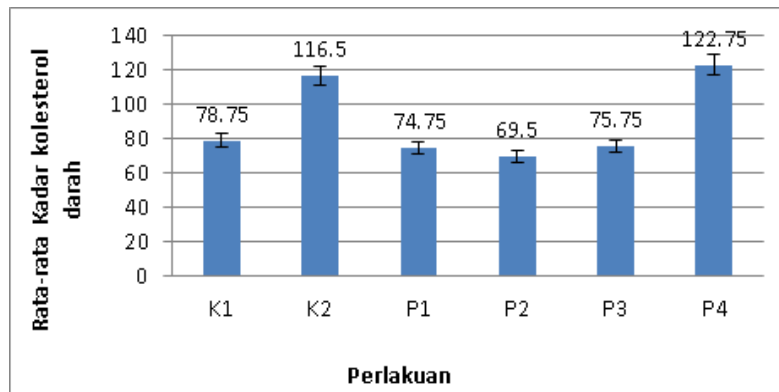
Penelitian dilakukan selama 6 minggu. Dilakukan pengambilan darah dari jantung, ampel dalam bentuk serum dilakukan pengukuran kadar kolesterol di laboratorium.

Tabel 1
Kadar Kolesterol pada Tiap Kelompok Perlakuan

Ulangan	Perlakuan (mg/dL)					
	K1	K2	P1	P2	P3	P4
1	84	67	82	70	80	72
2	72	146	77	66	70	152
3	77	120	68	69	61	144
4	82	133	72	73	92	123
Rata-rata	78,75	116,50	74,75	69,50	75,75	122,75

Sumber: Hasil penelitian, 2021

Gambar 1
Kadar Kolesterol pada Tiap Kelompok Perlakuan



Sumber: Hasil penelitian, 2021

K1: Kelompok tikus yang diinfeksi *M.tuberculosis H37Rv*

K2: Kelompok tikus yang diinfeksi *M.tuberculosis H37Rv* + INH

P1: Kelompok tikus yang diinfeksi *M.tuberculosis H37Rv* + INH + ekstrak 100mg/kgbb

P2: Kelompok tikus yang diinfeksi *M.tuberculosis H37Rv* + INH + ekstrak 200mg/kgbb

P3: Kelompok tikus yang diinfeksi *M.tuberculosis H37Rv* + INH + ekstrak 300mg/kgbb

P4: Kelompok tikus yang diinfeksi *M.tuberculosis H37Rv* + INH + ekstrak 400mg/kgbb

Pada tabel dan grafik menunjukkan rata- rata kadar kolesterol pada kelompok kontrol satu adalah 78,75 mg/dL dan pada kelompok kontrol dua adalah 116,50 mg/dL. Sedangkan rata-rata Kadar kolesterol pada perlakuan P1: adalah 74,75 mg/dL, pada perlakuan P2: 69,50 mg/dL dan pada perlakuan P3: 75,75 mg/dL, serta kelompok perlakuan P4 : 122,75 mg/dL.

Hail Uji normalitas Data dan Homogenitas Antar Kelompok

Tabel 2
Hasil Uji Normalitas

Variabel	<i>p-value</i>	Keterangan
Kadar kolesterol	0,040	Tidak berdistribusi normal

Sumber: Hasil penelitian, 2021 Berdistribusi normal

Hasil pengujian menunjukkan data pengukuran kadar kolesterol mempunyai nilai *p-value* = 0,040 < 0,05. Hal ini berarti data pengukuran kadar kolesterol mempunyai distribusi tidak normal.

Tabel 3
Hasil Uji Homogenitas

Variabel	<i>p-value</i>	Keterangan
Kadar kolesterol	0,036	Tidak homogen

Sumber: Hasil penelitian, 2021

Hasil pengujian *Levene* untuk kadar kolesterol mempunyai nilai $p = 0,036$. Hal ini berarti varians data kadar kolesterol tidak homogen ($p\text{-value} < 0,05$).

Hasil uji beda

Untuk melihat ada tidaknya perbedaan antar kelompok perlakuan digunakan uji *Kruskall-Wallis*.

Tabel 4
Hasil Uji *Kruskall-Wallis*

Pengujian	<i>p-value</i>	Keterangan
Kadar kolesterol	0,121	Tidak ada perbedaan

Sumber: Hasil penelitian, 2021

Hasil pengujian data kadar kolesterol menunjukkan tidak ada perbedaan bermakna antar kelompok perlakuan dengan $\text{sig. } 0,121$ ($p\text{-value} > 0,05$).

Pembahasan

Hasil penelitian menunjukkan rata-rata kadar kolesterol pada kelompok K1 adalah 78,75 mg/dL dan pada kelompok K2 adalah 116,50 mg/dL. Sedangkan rata-rata kadar kolesterol pada perlakuan 1 adalah 74,75 mg/dL,

pada perlakuan 2 adalah 69,50 mg/dL dan pada perlakuan 3 adalah 75,75 mg/dL, serta kelompok perlakuan 4 adalah sebesar 122,75 mg/dL. Hal ini menunjukkan bahwa semua kelompok perlakuan pada penelitian ini mempunyai nilai kadar kolesterol yang tinggi, dimana kadar kolesterol normal *Rattus Norvegicus* adalah 10-54 mg/dL.

Rerata kadar kolesterol pada semua tikus tergolong tinggi, namun pada tikus kelompok kontrol 1 menunjukkan nilai yang rendah dibanding kelompok lainnya. Salah satu faktor yang menyebabkan nilai yang rendah pada kadar kolesterol karena, adanya induksi bakteri *M. tuberculosis*. Pasien yang menderita Tuberkulosis mengalami penurunan kadar kolesterol dalam tubuhnya namun tidak secara signifikan di fase awal infeksi (Taparia & Lenka, 2022).

Kadar kolesterol bisa menjadi turun drastis saat pasien sudah mengalami infeksi yang kronis dan tidak menerima pengobatan. Penderita Tuberkulosis mengalami kondisi inflamasi yang menyertai infeksi dan dapat menyebabkan radikal bebas dan reactive oxygen species (ROS) lepas dan mempengaruhi profil lipid penjamu (host) melalui peningkatan peroksidase lipid. Dengan adanya peningkatan peroksidase lipid maka akan terjadi penurunan konsentrasi serum lipid dalam tubuh begitu juga penurunan konsentrasi

kolesterol yang signifikan (A. P. Tambunan, 2018). Dalam penelitian Taparia di tahun 2015 terdapat hasil bahwa kadar Trigliserida dan Low density Protein (LDL) juga secara signifikan lebih rendah pada pasien tuberkulosis.

Pasien tuberkulosis mengalami peningkatan pembentukan radikal bebas karena stres oksidatif yang timbul sebagai akibat dari aktivitas fagositik monosit dan makrofag yang meningkat (Safitri et al., 2021). Rerata kadar kolesterol pada kelompok kontrol 2 adalah 116,50 mg/dL, terjadi peningkatan kadar kolesterol pada kelompok yang induksi bakteri *M. tuberculosis* + terapi INH 300 mg/kg BB per hari. Salah satu efek terpenting pemberian INH pada mikobakteri adalah hilangnya pertahanan asam, akibat penghambatan sintesis asam mikolat. Sesuai dengan penelitian Sushilendu pada tahun 2019, setelah pengobatan INH maka kadar kolesterol pada penderita TB akan mengalami kenaikan yang signifikan (Sushilendu et al., 2019).

Rerata kadar kolesterol pada kelompok perlakuan P1 adalah 74,75 mg/dL, pada perlakuan P2 adalah 69,50 mg/dL dan pada perlakuan P3 adalah 75,75 mg/dL, serta kelompok perlakuan P4 adalah sebesar 122,75 mg/dL. Hasil ini menunjukkan bahwa hanya pada kelompok perlakuan 4 yaitu induksi *M. tuberculosis* + terapi INH

300 mg/kg BB + ekstrak kulit manggis dosis ke- 4 (400 mg/kg BB perhari) yang menunjukkan peningkatan nilai kadar kolesterol. Pada kelompok P1, P2, dan P3 kadar kolesterol malah jauh lebih rendah dibandingkan kelompok K1, K2, dan P4, yang berarti dosis ekstrak kulit manggis sejumlah 100 mg/kg BB, 200 mg/kg BB, dan 300 mg/kg BB tidak efektif untuk menaikkan kadar kolesterol pada penderita TB. Penelitian sebelumnya yang dilakukan tahun 2019 berat badan tikus yang terberat ada pada tikus K2, sedangkan pada penelitian ini kadar kolesterol tertinggi didapatkan oleh kelompok P4 (Hidayah., 2019). Jadi bisa dilakukan penelitian lebih lanjut mengenai hubungan turunya berat badan pada pasien tuberkulosis dengan penurunan kadar kolesterolnya.

Kesimpulan

Tidak ada pengaruh pemberian ekstrak kulit manggis terhadap kadar kolesterol pada tikus tuberkulosis yang diterapi INH. Hasil penelitian menunjukkan bahwa hanya pada kelompok perlakuan 4 yaitu induksi bakteri *M. tuberculosis* + terapi INH 300 mg/kg BB + ekstrak kulit manggis dosis ke- 4 (400 mg/kg BB) perhari) yang menunjukkan peningkatan nilai kadar kolesterol yaitu sebesar 122,75 mg/dL.

BIBLIOGRAFI

- Boughter, C. T., Monje-Galvan, V., Im, W., & Klauda, J. B. (2016). Influence of cholesterol on phospholipid bilayer structure and dynamics. *The Journal of Physical Chemistry B*, 120(45), 11761–11772.
- Burguete, P., Corma, A., Hitzl, M., Modrego, R., Ponce, E., & Renz, M. (2016). Fuel and chemicals from wet lignocellulosic biomass waste streams by hydrothermal carbonization. *Green Chemistry*, 18(4), 1051–1060.
- Edyawati, E., Asmaningrum, N., & Nur, K. R. M. (2021). Hubungan Tingkat Literasi Kesehatan dengan Kepatuhan Minum Obat Pasien Tuberkulosis di Puskesmas Kabupaten Ponorogo. *Jurnal Keperawatan Sriwijaya*, 8(2), 50–59.
- Gordon, A. K., Marais, B., Walker, T. M., & Sintchenko, V. (2021). Clinical and public health utility of Mycobacterium tuberculosis whole genome sequencing. *International Journal of Infectious Diseases*, 113, S40–S42.
- Indah, P. F. D., Djamil, R., Taurhesia, S., & Sari, K. (2022). Daya Hambat Bakteri Propionibacterium acne Gel Kombinasi Ekstrak Kulit Buah Manggis (Garcinia mangostana L.) dan Ekstrak Sari Jeruk Bali (Citrus maxima Merr). *Poltekita: Jurnal Ilmu Kesehatan*, 16(1), 22–28.
- Kusumawati, N., Estikomah, S. A., & Amal, S. (2018). Uji Efektivitas Air Perasan Jeruk Nipis (Citrus Aurantifolia) Dan Madu Randu Dalam Menghambat Pertumbuhan Bakteri Propionibacterium acnes. *Pharmasipha: Pharmaceutical Journal of Islamic Pharmacy*, 2(2), 17–22.
- Nazarova, E. L. (2017). The crusades against Votians and Izhorians in the thirteenth century. In *Crusade and Conversion on the Baltic Frontier 1150–1500* (pp. 177–195). Routledge.
- Organization, W. H. (2020). *WHO consolidated guidelines on tuberculosis. Module 4: treatment-drug-resistant tuberculosis treatment*. World Health Organization.
- Qiyaam, N., Furqani, N., & Hartanti, D. J. (2020). Evaluasi Penggunaan Obat Antituberkulosis (OAT) Pada Pasien Tuberkulosis Paru di Puskesmas Kediri Lombok Barat Tahun 2018. *Lambung Farmasi: Jurnal Ilmu Kefarmasian*, 1(1), 1–7.
- Romadhoni, S., & Widowati, E. (2017). The Penerapan Kewaspadaan Standar sebagai Upaya Pencegahan Bahaya Biologi pada Tenaga Keperawatan. *HIGEIA (Journal of Public Health Research and Development)*, 1(4), 14–24.
- Safitri, A., Nurmadilla, N., & Gayatri, S. W. (2021). Peranan Multivitamin Pada Pasien Geriatri Dengan Pneumonia. *Wal'afiat Hospital Journal*, 2(1), 63–74.
- Sushilendu, V., Kumar, N., & Kumar, U. (2019). Study of Lipid profile in pulmonary TB

- cases: pre and post anti-tuberculosis treatment. *J Med Sci Clinic Res*, 7, 211–215.
- Susyani, S., Ismah, N. S., & Susanto, E. (2021). The Effect of Giving Garcinia Formula as An Alternative Food to Increase Weight and Hemoglobin Levels of Pulmonary Tuberculosis Patients. *Proceeding International Conference On Health, Social Sciences And Technology*, 1(1), 55–59.
- Tambunan, A. P. (2018). Lingkungan Kerja Dan Kepuasan Kerja Karyawan: Suatu Tinjauan Teoretis. *Jurnal Ilmiah Methonomi*, 4(2), 175–183.
- Tambunan, H. (2019). The Effectiveness of the Problem Solving Strategy and the Scientific Approach to Students' Mathematical Capabilities in High Order Thinking Skills. *International Electronic Journal of Mathematics Education*, 14(2), 293–302.
- Taparia, M., & Lenka, U. (2022). An integrated conceptual framework of the glass ceiling effect. *Journal of Organizational Effectiveness: People and Performance*, 9(3), 372–400.
- Vidhya Hindu, S., Chandrasekaran, N., Mukherjee, A., & Thomas, J. (2019). A review on the impact of seaweed polysaccharide on the growth of probiotic bacteria and its application in aquaculture. *Aquaculture International*, 27, 227–238.
- Widyaningsih, S. W., Yusuf, I., Prasetyo, Z. K., & Istiyono, E. (2021). The Development of the HOTS Test of Physics Based on Modern Test Theory: Question Modeling through E-Learning of Moodle LMS. *International Journal of Instruction*, 14(4), 51–68.

Copyright holder:

Millenia Hardyalensi, Indah Widyaningsih (2023)

First publication right:

Syntax Literate: Jurnal Ilmiah Indonesia

This article is licensed under:

