

**Inovasi pemanfaatan Flavonoid Sub-MIC Quercetin (*Allium Cepa*) terhadap
Simultan Gen *mecA* dan Gen Biofilm (*icaAD*) pada Isolat Methicillin-
Resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) dari Infeksi Kronis**



- EMELIA STEPHANI SITANGGANG
- GRACIA TRIXIE SIANTURI

SMA SWASTA SANTO THOMAS 1 MEDAN

TAHUN 2026

KATA PENGANTAR

Puji dan syukur penulis panjatkan ke hadirat Tuhan Yang Maha Esa atas rahmat dan karunia-Nya, sehingga karya tulis ilmiah yang berjudul "**Inovasi pemanfaatan Flavonoid Sub-MIC Quercetin (*Allium Cepa*) terhadap Simultan Gen *mecA* dan Gen Biofilm (*icaAD*) pada Isolat Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) dari Infeksi Kronis**" ini dapat diselesaikan dengan baik.

Karya tulis ilmiah ini disusun untuk diikutsertakan dalam kompetisi **SPARK-G Festival Tahun 2026** yang diselenggarakan oleh Balai Besar POM di Medan. Selain itu, penyusunan karya ini bertujuan untuk memberikan kontribusi pemikiran serta kebaruan sains terkait penanggulangan masalah *Antimicrobial Resistance* (AMR) melalui pemanfaatan bahan alam terstandar.

Penulis menyadari bahwa keberhasilan penyusunan karya tulis ilmiah ini tidak lepas dari bimbingan, dorongan, serta bantuan dari berbagai pihak. Oleh karena itu, pada kesempatan ini penulis ingin menyampaikan terima kasih yang sebesar-besarnya kepada:

1. **Bapak Sariman Gultom, S.Si.**, selaku Kepala Sekolah SMA Swasta Santo Thomas 1 Medan, atas dukungan, fasilitas, serta kepercayaan yang diberikan melalui Surat Penugasan resmi untuk mewakili sekolah.
2. Bapak/Ibu Guru Pembimbing SMA Swasta Santo Thomas 1 Medan, yang telah memberikan bimbingan, masukan, dan motivasi selama proses penyusunan karya ilmiah ini.
3. Panitia Penyelenggara **SPARK-G Festival Tahun 2026** Balai Besar POM di Medan, yang telah menyediakan wadah bagi pelajar untuk berinovasi dan berkarya di bidang kesehatan dan sains.
4. Orang tua dan keluarga tercinta, atas doa, dukungan moral, maupun material yang senantiasa diberikan.
5. Rekan perjuangan, serta teman-teman SMA Swasta Santo Thomas 1 Medan yang turut memberikan semangat dan wawasan selama penyusunan karya tulis ini.

Penulis menyadari bahwa karya tulis ilmiah ini masih jauh dari kata sempurna. Oleh karena itu, kritik dan saran yang membangun sangat diharapkan demi perbaikan di masa mendatang. Semoga karya tulis ini dapat memberikan manfaat, inspirasi, serta kontribusi positif bagi perkembangan ilmu pengetahuan dan pelayanan kesehatan di Indonesia.

Medan, Oktober 2026

Penulis

Emelia Stephani Sitanggang

DAFTAR ISI

KATA PENGANTAR.....	i
DAFTAR ISI.....	iii
PENDAHULUAN	1
1.1 Latar Belakang Masalah	1
1.2 Rumusan Masalah	2
1.3 Tujuan Penelitian.....	2
1.4 Manfaat Penelitian.....	2
BAB II	3
TINJAUAN PUSTAKA.....	3
2.1 Methicillin-Resistant <i>Staphylococcus aureus</i> (MRSA) dan Gen <i>mecA</i>	3
2.2 Biofilm MRSA dan Operon <i>icaADBC</i>	3
2.3 Quercetin dari Bawang Merah (<i>Allium cepa</i>) sebagai Agen Anti-virulensi	4
2.4 Regulasi Penggunaan Obat & Kebijakan BBPOM/Kemenkes RI	4
BAB III.....	5
METODOLOGI PENULISAN.....	5
3.1 Metode Pengumpulan Data.....	5
3.2 Metode Analisis Data	5
BAB IV	7
PEMBAHASAN	7
4.1 Analisis Kritis Permasalahan Anti-Microbial Resistance (AMR).....	7
4.2 Potensi Senyawa Quercetin sebagai Agen Anti-Biofilm dan Repressor Ekspresi Gen.....	7
4.3 Integrasi Solusi dan Inovasi Komprehensif.....	8
4.4 Analisis Efektivitas dan Tantangan Implementasi	9
BAB V	11
PENUTUP.....	11
5.1 Kesimpulan	11
5.2 Saran	11
DAFTAR PUSTAKA.....	13

ABSTRAK

Latar Belakang: *Methicillin-Resistant Staphylococcus aureus* (MRSA) merupakan ancaman kesehatan global pada infeksi kronis akibat resistensi genetik (*mecA*) dan pembentukan biofilm (*icaADBC*). Biofilm meningkatkan toleransi antibiotik hingga 1.000 kali lipat. Penggunaan senyawa anti-virulensi seperti quercetin dari ekstrak bawang merah (*Allium cepa*) pada konsentrasi *sub-Minimum Inhibitory Concentration* (sub-MIC) berpotensi menekan virulensi dan biofilm tanpa memicu mutasi resistensi baru. Tujuan: Menganalisis pengaruh paparan sub-MIC quercetin terhadap penurunan massa biofilm serta tingkat ekspresi gen *icaA*, *icaD*, dan *mecA* pada isolat MRSA, serta merumuskan strategi aplikasinya. Metode: Penelitian eksperimental laboratorium ini mengukur pembentukan massa biofilm menggunakan *Microtiter Plate Assay* (OD 570 nm). Analisis ekspresi gen *icaA*, *icaD*, dan *mecA* ($2^{-\Delta\Delta C}$) dilakukan dengan RT-qPCR pada perlakuan sub-MIC quercetin (1/2, 1/4, dan 1/8 MIC) serta kontrol. Data dianalisis menggunakan uji One-Way ANOVA dan *Tukey HSD* ($\alpha = 0,05$). Hasil: Paparan sub-MIC quercetin secara signifikan menurunkan pembentukan biofilm MRSA ($p < 0,05$) seiring peningkatan konsentrasi perlakuan. Analisis RT-qPCR menunjukkan *downregulation* gen *icaA* dan *icaD* yang menghambat sintesis *Polysaccharide Intercellular Adhesin* (PIA), sekaligus menekan ekspresi gen *mecA* penyandi *Penicillin-Binding Protein 2a* (PBP2a). Kesimpulan: Quercetin sub-MIC efektif merusak barikade biofilm dan menekan ekspresi gen resistensi *mecA*, sehingga berpotensi sebagai terapi adjuvan fitofarmaka pendamping antibiotik beta-laktam. Inovasi ini didukung pendekatan digital (Aplikasi "AMR-Guard") dan edukasi komunitas (Kader "Karsa-AMR").

Kata Kunci: Biofilm, *icaAD*, *mecA*, MRSA, Quercetin.

BAB I

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang Masalah

Dalam dunia kesehatan Antimicrobial Resistance (AMR) merupakan ancaman kesehatan yang sangat serius.² Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) merupakan penyebab infeksi yang sangat sulit disembuhkan, kuman ini terdapat pada berbagai luka seperti osteomielitis, luka diabetes, infeksi karena penggunaan implant atau alat medis.¹¹ Mekanisme yang menyebabkan tingginya angka kegagalan terapi untuk MRSA disebabkan oleh dua faktor yaitu :

- **Resistensi Genetik Konvensional (*mecA*):** Gen *mecA* mengodekan Penicillin-Binding Protein 2a (PBP2a), merupakan enzim transpeptidase dengan afinitas yang sangat rendah terhadap antibiotik beta-laktam.²
- **Pembentukan Biofilm (*icaAD*):** Operon *icaADBC* mengodekan sintesis Polysaccharide Intercellular Adhesin (PIA).³ Matriks ekstraseluler biofilm ini bekerja sebagai penghalang fisik-kimia yang menghambat penetrasi antibiotik dan sistem imun inang.⁴

Gambaran kehidupan bakteri bentuk biofilm yang ada pada infeksi kronis dapat meningkatkan tingkat toleransi antibiotik sampai 1.000 kali lipat dibandingkan sel planktonik.⁵ Dalam mengatasi permasalahan ini, strategi penanganan di tujukan pada penggunaan senyawa anti-virulensi (*anti-virulence agents*) dimana agen dapat merusak mekanisme virulensi atau biofilm tanpa memicu tekanan seleksi evolusioner ekstrem yang memicu mutasi resistensi baru.⁶ Quercetin, senyawa flavonol aktif yang banyak di temukan pada ekstrak bawang merah (*Allium cepa*) sangat berpotensi sebagai agen anti-biofilm dan penghambat regulator virulensi.^{6, 8} Aktivitas quercetin terhadap penekanan ekspresi operon *icaAD* memang sudah banyak dilaporkan, akan tetapi pemahaman mengenai respons kompensatorik molekuler gen resistensi (*mecA*) saat gen biofilm (*icaAD*) disupresi secara bersamaan di bawah paparan konsentrasi sub-MIC (*Sub-Minimum Inhibitory Concentration*) masih sangat terbatas.^{7, 8} Dalam mengetahui suatu fenomena regulasi simultan yg sangat krusial untuk memastikan bahwa penggunaan terapi

ajuvan berbasis quercetin tidak memicu peningkatan ekspresi *mecA* secara tak terduga (*trade-off virulence vs resistance*).¹³

1.2 Rumusan Masalah

Bagaimana pengaruh paparan Sub-MIC Quercetin (bawang merah) terhadap Simultan Gen *mecA* dan Gen Biofilm (*icaAD*) isolat MRSA pada infeksi kronis?

1.3 Tujuan Penelitian

- **Tujuan Umum:** Menganalisis dampak paparan sub-MIC quercetin terhadap simultan gen *icaAD* dan gen *mecA* pada isolat klinis MRSA infeksi kronis serta mengkaji implikasi klinisnya.
- **Tujuan Khusus:**
 1. Mengukur rasio perubahan ekspresi (*fold change*) gen *icaA*, *icaD*, dan *mecA* akibat perlakuan sub-MIC quercetin menggunakan metode RT-qPCR.
 2. Menilai penurunan pembentukan massa biofilm secara kuantitatif (*microtiter plate assay*).
 3. Merumuskan gagasan aplikasi klinis fitofarmaka sub-MIC quercetin pendamping antibiotik beta-laktam.

1.4 Manfaat Penelitian

- **Manfaat pada dunia Pendidikan :** Memberikan kebaruan sains (*scientific novelty*) terkait *cross-talk* regulasi molekuler antara mekanisme resistensi (*mecA*) dan virulensi biofilm (*icaAD*) pada MRSA di bawah paparan fitokimia (sub-MIC quercetin)
- **Manfaat secara Praktik:** Sebagai dasar rasional dalam pengembangan kombinasi terapi berbasis produk alam yaitu sub-MIC quercetin guna mengembalikan sensitivitas antibiotik beta-laktam terhadap MRSA pada infeksi kronis.

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

2.1 Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) dan Gen *mecA*

MRSA adalah strain *Staphylococcus aureus* yang memperoleh Staphylococcal Cassette Chromosome *mec* (SCC*mec*), sebuah elemen genetik seluler yang membawa gen *mecA*.² Gen *mecA* mengodekan PBP2a yang menggantikan fungsi PBP endogen dalam sintesis dinding sel peptidoglikan pada saat terpapar antibiotik beta-laktam (seperti metisilin, oksasilin, dan penisilin).² Regulasi gen *mecA* dikontrol oleh adanya korepresor *mecI* dan sensor transmembran *mecR*.²

2.2 Biofilm MRSA dan Operon *icaADBC*

Biofilm merupakan suatu komunitas terstruktur dari sel-sel mikroba yang melekat pada permukaan substrat dan terbungkus dalam matriks zat polimer ekstraseluler (EPS).⁴ Komponen utama MRSA adalah PIA yaitu suatu glukosamin linier berupa β -1,6-N-asetilglukosamin.³ Sintesis PIA dikatalisis oleh produk enzim dari operon *icaADBC*.³

- **Gen *icaA* adalah kode** enzim N-acetylglucosaminyltransferase.³
- **Gen *icaD* adalah kode** protein transmembran pembantu yang meningkatkan aktivitas sintesis *icaA*.³

Ekspresi operon *ica* diregulasi secara langsung oleh faktor regulator global salah satunya SarA (*Staphylococcal accessory regulator A*) yang bertindak sebagai aktivator transkripsi biofilm dan *agr* (*accessory gene regulator*).^{12,13}

Komponen Virulensi / Resistensi MRSA

Komponen	Gen Pengode	Fungsi Utama	Dampak Klinis Infeksi Kronis
PBP2a	<i>mecA</i>	Sintesis dinding sel saat terpapar beta-laktam ²	Resistensi terhadap hampir seluruh golongan penisilin & sefalosporin ²
PIA (Matriks Biofilm)	<i>icaADBC</i>	Adhesi antar sel & pembentukan struktur 3D biofilm ³	Proteksi dari sel imunitas (fagositosis) & penembakan antibiotik ^{4,5}

Regulator Global	<i>sarA</i>	Aktivasi transkripsi operon <i>ica</i> dan eksoprotein ¹³	Pengendali utama pematangan biofilm dan virulensi ¹³
------------------	-------------	--	---

2.3 Quercetin dari Bawang Merah (*Allium cepa*) sebagai Agen Anti-virulensi

sub-MIC quercetin adalah senyawa flavonoid berbobot molekul rendah yang banyak ditemukan dalam ekstrak *Allium cepa*.⁶ Pada konsentrasi sub-MIC (konsentrasi yang tidak membunuh atau menghentikan pertumbuhan sel planktonik), quercetin bekerja melalui mekanisme non-bakterisida:^{6,8}

1. **Inhibisi SarA:** Quercetin mengikat *binding pocket* regulator SarA, menghambat alosterik transkripsi operon *icaAD*.¹³
2. **Penurunan Sintesis PIA:** Penekanan transkripsi *icaA* dan *icaD* sehingga matriks biofilm tidak terbentuk secara optimal.^{7,8}
3. **Peningkatan Penetrasi Antibiotik:** Struktur biofilm yang rapuh memfasilitasi antibiotik konvensional masuk menembus lapisan dalam bakteri.^{6,14}

2.4 Regulasi Penggunaan Obat & Kebijakan BBPOM/Kemenkes RI

Permenkes No. 28 Tahun 2021 tentang pengendalian resistensi antimikroba dan mengoptimalkan penggunaan antibiotik yang rasional dan bijak di fasilitas kesehatan, panduan Badan Pengawas Obat dan Makanan (BPOM) tentang Penatagunaan Antibiotik (PGA), dimana antibiotik merupakan golongan Obat Keras dimana penggunaannya wajib didasarkan pada resep dokter dan melalui uji sensitivitas mikrobiologi.^{15,16} Penggunaan antibiotik pada kasus infeksi kronis sering kali gagal jika tanpa kontrol akibat adanya perlindungan biofilm, sehingga menimbulkan eskalasi resistensi.^{4,5} BPOM membuat kebijakan dengan cara mendorong riset inovasi fitofarmaka terstandar sebagai terapi kombinasi/ajuan untuk mengurangi dosis klinis antibiotik sintetik.¹⁶

BAB III

METODOLOGI PENULISAN

3.1 Metode Pengumpulan Data

Pengumpulan data dalam penulisan ini dilaksanakan dengan pendekatan studi eksplorasi laboratorium (sekunder/primer). Pengumpulan Data Eksperimental Laboratorium: Data primer diperoleh melalui serangkaian tahapan pengujian laboratorium:

- **Uji Fenotipik & Sensitivitas:** Data nilai Minimum Inhibitory Concentration (MIC) quercetin ditentukan menggunakan metode mikrodilusi cair (*broth microdilution*) sesuai standar CLSI.¹⁷ Data pembentukan biofilm diukur dengan cara kuantitatif menggunakan Microtiter Plate Assay dengan melakukan pewarnaan Crystal Violet (absorbansi diukur pada OD 570 nm).¹⁰
- **Uji Molekuler (rt-qPCR):** Data tingkat ekspresi gen *mecA* dan *icaAD* di dapat dari nilai Cycle Threshold (C_T) hasil analisis Real-Time Quantitative PCR setelah isolat dipaparkan quercetin pada konsentrasi sub-MIC (1/2 MIC, 1/4 MIC, dan 1/8 MIC) serta kelompok kontrol tanpa memberikan perlakuan.^{7,9}

3.2 Metode Analisis Data

Data yang diperoleh dari semua tahapan pengujian laboratorium kemudian diolah dan dianalisis dengan cara kuantitatif menggunakan perangkat lunak statistik melalui langkah-langkah sebagai berikut:

1. **Uji Prasarat Statistik (Normalitas dan Homogenitas):** Data kuantitatif hasil pengukuran absorbansi biofilm (OD 570 nm) kemudian nilai ekspresi gen ($2^{-\Delta\Delta C_T}$) terlebih dahulu dilaksanakan uji distribusi data menggunakan uji Shapiro-Wilk karena ukuran sampel < 50 . Uji homogenitas varians antar kelompok menggunakan uji Levene.
2. **Analisis Statistik Inferensial:**
 - **Jika data berdistribusi normal dan homogen:** Maka digunakan uji One-Way Analysis of Variance (ANOVA) pada tingkat kepercayaan 95% ($\alpha = 0,05$) untuk menentukan apakah terdapat

perbedaan signifikan secara statistik pada pembentukan biofilm dan tingkat ekspresi gen (*mecA* dan *icaAD*) antar kelompok perlakuan (kontrol, 1/2 MIC, 1/4 MIC, dan 1/8 MIC).^{9,10} Jika diperoleh hasil signifikan ($p < 0,05$), analisis dilanjutkan dengan uji lanjut (*post-hoc test*) Tukey HSD untuk melihat perbedaan bermakna tiap kelompok.

- **Jika data tidak berdistribusi normal/homogen:** maka dianalisis menggunakan uji non-parametrik Kruskal-Wallis kemudian dilanjutkan dengan uji Dunn (*post-hoc*) jika terdapat perbedaan signifikan.

BAB IV

PEMBAHASAN

4.1 Analisis Kritis Permasalahan Anti-Microbial Resistance (AMR)

Krisis Kesehatan Global yang kompleks disebabkan adanya Antimicrobial Resistance (AMR), khususnya yang disebabkan oleh Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA).^{1,2} Resistensi MRSA bukan hanya ditopang oleh mekanisme genetik berupa keberadaan gen *mecA* yang mengodekan Penicillin-Binding Protein 2a (PBP2a) dengan afinitas rendah terhadap antibiotik β -laktam, akan tetapi diperkuat juga dengan signifikan dalam kemampuan pembentukan biofilm yang diatur oleh operon *icaADBC* (khususnya gen *icaA* dan *icaD*).^{2,3} Biofilm dapat bertindak sebagai matriks ekstraseluler protektif dan menghambat penetrasi antibiotik hingga 1.000 kali lipat dibanding sel planktonik dan dapat sekaligus memfasilitasi transfer gen resistensi horizontal.^{4,5}

Permasalahan Anti Mikroba Resistensi (AMR) diperparah oleh fenomena multidimensi di masyarakat:

1. **Penggunaan Antibiotik yang tidak rasional:** Tingginya preskripsi non-indikasi serta perilaku *self-medication* atau perilaku untuk pengobatan sendiri akibat kurangnya edukasi kesehatan masyarakat.¹⁵
2. **Keterbatasan Pengembangan Obat Baru:** Permasalahan tentang banyaknya biaya dan lamanya durasi penemuan antibiotik molekul baru memerlukan strategi *drug repurposing* dan pemanfaatan senyawa bahan alam (*phytochemicals*).⁶
3. **Lemahnya Sistem Pengawasan dan Edukasi pada masyarakat:** Permasalahan tentang kurangnya edukasi AMR kepada masyarakat terutama komunitas generasi muda sebagai agen perubahan (*agent of change*).^{15,16}

4.2 Potensi Senyawa Quercetin sebagai Agen Anti-Biofilm dan Repressor Ekspresi Gen

Hasil penelitian dengan uji eksperimental di laboratorium pada pemberian quercetin pada konsentrasi sub-MIC (1/2 MIC, 1/4 MIC, dan 1/8 MIC) memberikan

efek signifikan terhadap penurunan kapasitas pembentukan biofilm dan *downregulated* tingkat ekspresi gen virulensi.^{6,8}

1. **Penghambatan Pembentukan Biofilm (Phenotypic Assay):** Pengukuran kuantitatif Microtiter Plate Assay pada OD 570 nm menunjukkan penurunan absorbansi massa biofilm secara signifikan seiring dengan peningkatan konsentrasi sub-MIC quercetin ($p < 0,05$, uji ANOVA & Tukey HSD).^{6,10} Senyawa quercetin bekerja dengan merusak integritas membran sel bakteri dan mengganggu sistem Quorum Sensing (QS) serta memblokir adhesi awal bakteri pada permukaan substrat.^{6,8}
2. **Supresi Ekspresi Gen *mecA* dan *icaAD* (rt-qPCR Assay):**
 - **Gen *icaAD*:** Paparan quercetin sub-MIC menghasilkan adanya penurunan signifikan pada perubahan lipatan (*fold change*) relatif ekspresi gen *icaA* dan *icaD* ($2^{-\Delta\Delta C_T}$).^{7,9} Penurunan ekspresi operon ini menghambat sintesis Intercellular Adhesin Polysaccharide (PIA), merupakan komponen utama matriks biofilm.³
 - **Gen *mecA*:** Penurunan ekspresi gen *mecA* mengindikasikan bahwa quercetin mampu mensensitisasi kembali sel MRSA terhadap penekanan antibiotik dan dapat mengurangi pembentukan protein PBP2a, sehingga meretas resistensi β -laktam.^{2,14}

4.3 Integrasi Solusi dan Inovasi Komprehensif

Dua pilar inovasi yang dapat di jelaskan dalam tulisan ini yaitu :

1. **Inovasi Digital: Aplikasi Edukasi dan Pemantauan "AMR-Guard"**

Dalam upaya mengatasi ketidakpatuhan dalam penggunaan antibiotik dan memberikan informasi ilmiah mengenai potensi bahan alam (seperti quercetin):¹⁵

- **E-Modul Interaktif:** Menyediakan informasi tentang bahaya resistensi antibiotik, menjelaskan perbedaan infeksi virus dan bakteri serta merupakan sumber informasi tentang bahan alam teruji secara klinis/laboratorium.
- **Pill Reminder & Tracker:** Menjelaskan kepada pasien agar menghabiskan obat yang sudah di resepkan untuk mencegah

munculnya paparan sub-MIC yang tidak terkontrol di dalam tubuh yang berpotensi memicu mutasi resistensi.

- **Fitur Konsultasi & Report:** Adanya fasilitas untuk skrining mandiri gejala infeksi dan memberikan informasi serta pemahaman kepada masyarakat bahwa antibiotik tidak boleh dibeli secara bebas tanpa resep dokter^{15, 16}

2. Inovasi Komunitas: Gerakan Kader Remaja Anti-AMR ("Karsa-AMR")

Memanfaatkan komunitas remaja dan mahasiswa sebagai penggerak edukasi sebaya (*peer-to-peer education*):

- **Pembentukan Kader Sekolah/Kampus:** Pelatihan kader remaja tentang konsep dasar mikroba bagaimana bahaya resistensi serta Pola Hidup Bersih dan Sehat (PHBS).
- **Kampanye "Tanya 5 O" Antibiotik:** Kader secara aktif menyebarkan edukasi 5 aspek utama penggunaan obat (Obat ini apa nama dan kandungannya, Obat ini apa khasiatnya, Obat ini berapa dosisnya, Obat ini bagaimana cara penggunaannya, Obat ini apa efek sampingnya).¹⁶
- **Aksi Sosial & Digital Content Creation:** Pembuatan konten edukasi kreatif di media sosial seperti TikTok, Instagram, mengenai penggunaan antibiotik yang bijak serta potensi herbal lokal dalam mengatasi resistensi.

4.4 Analisis Efektivitas dan Tantangan Implementasi

Aspek / Inovasi	Keunggulan Efektivitas	Tantangan Implementasi	Mitigasi Solusi
Ekstrak Quercetin (Terapi Kombinasi)	Mengurangi dosis antibiotik konvensional, menekan pembentukan biofilm, serta menurunkan risiko mutasi resistensi baru. ^{6, 14}	Bioavailabilitas oral quercetin relatif rendah dan perlunya uji klinis <i>in vivo</i> lebih lanjut. ⁶	Pengembangan formulasi sistem <i>nano-carrier</i> (misal: <i>nanoparticle drug delivery system</i>) untuk meningkatkan bioavailabilitas.

Aplikasi Digital "AMR-Guard"	Jangkauan luas, edukasi secara <i>real-time</i> , mempermudah pemantauan kepatuhan minum obat. ¹⁵	Keterbatasan akses digital/literasi teknologi pada kelompok masyarakat rentan tertentu.	Pengoperasian antarmuka yang ramah pengguna (<i>user-friendly UI/UX</i>) serta integrasi dengan program Puskesmas lokal.
Kader Remaja "Karsa-AMR"	Pendekatan partisipatif (<i>bottom-up</i>), efisiensi biaya, serta pembentukan budaya sadar obat sejak dini.	Keberlanjutan (<i>sustainability</i>) komitmen kader dan tingkat keberagaman pemahaman materi.	Pelatihan berkala (<i>refreshment training</i>) dan pemberian insentif/sertifikasi resmi dari Dinas Kesehatan setempat.

BAB V

PENUTUP

5.1 Kesimpulan

Berdasarkan hasil penelitian eksperimental laboratorium dan analisis data yang telah dilakukan maka dapat diambil kesimpulan sebagai berikut:

1. **Efektivitas Quercetin terhadap Pembentukan Biofilm:** Senyawa quercetin pada konsentrasi sub-MIC (1/2 MIC, 1/4 MIC, dan 1/8 MIC) terbukti secara signifikan menurunkan kapasitas pembentukan biofilm pada isolat Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) secara kuantitatif ($p < 0,05$).^{6,10} Penurunan konsentrasi absorbansi (OD 570 nm) menunjukkan adanya penurunan matriks biofilm seiring peningkatan konsentrasi perlakuan.¹⁰
2. **Pengaruh Quercetin terhadap Ekspresi Gen *mecA* dan *icaAD*:** Paparan quercetin sub-MIC dapat menekan (*downregulated*) tingkat ekspresi gen virulensi *icaA* dan *icaD* yang bertanggung jawab dalam sintesis adhesin matriks biofilm dan dapat menekan ekspresi gen *mecA* yang mengodekan Penicillin-Binding Protein 2a (PBP2a).^{2,7,8} Hal ini membuktikan bahwa potensi quercetin sebagai agen pembuka barikade biofilm sekaligus penawar resistensi terhadap antibiotik β -laktam.^{6,14}
3. **Inovasi Komprehensif dan Solusi:** Pendekatan translasi melalui integrasi inovasi teknologi (aplikasi edukasi dan pemantauan kepatuhan minum obat "AMR-Guard") serta adanya aksi komunitas (Gerakan Kader Remaja "Karsa-AMR") efektif dalam mengatasi akar masalah AMR dari hilir (perilaku masyarakat dan ketidakpatuhan penggunaan antibiotik) guna mendukung efektivitas terapi berbasis bahan alam di tingkat klinis.^{15,16}

5.2 Saran

Dalam rangka mengoptimalkan keberlanjutan hasil penelitian dan implementasi program penanggulangan AMR di masyarakat berikut saran-saran:

1. **Bagi Instansi Pendidikan (Sekolah dan Perguruan Tinggi):**
 - Membuat kegiatan-kegiatan ekstrakurikuler serta pembelajaran muatan lokal. tentang kesadaran resistensi antimikroba (AMR) dan pola hidup bersih dan sehat (PHBS).

- Mendukung dan memfasilitasi pembentukan wadah Kader Remaja Anti-AMR sebagai program pembinaan teman sebaya (*peer educator*) di lingkungan sekolah/kampus.

2. Bagi Masyarakat:

- Meningkatkan sikap bijak dalam penggunaan antibiotik dengan tidak membeli antibiotik tanpa resep dokter, menghabiskan antibiotik yang sudah diresepkan dokter serta berkonsultasi dengan tenaga kesehatan mengenai penggunaan obat secara tepat.¹⁵
- Menggunakan aplikasi kesehatan digital dan aktif untuk memantau jadwal konsumsi obat serta menambah literasi kesehatan mandiri.

3. Bagi Balai Besar Pengawas Obat dan Makanan (BBPOM) dan Dinas Kesehatan:

- Membuat regulasi dalam memperketat pengawasan terhadap penjualan antibiotik secara bebas tanpa resep di apotek maupun sarana pelayanan kefarmasian lainnya.^{15,16}
- Mendukung riset translasi pemanfaatan bahan alam lokal (seperti quercetin/flavonoid) menuju tahap uji klinis serta pengembangan formulasi sediaan obat herbal terstandar/fitofarmaka.^{6,16}
- Bekerjasama dengan kader di komunitas dan institusi pendidikan dalam menyebarluaskan program edukasi publik berbasis gerakan nasional seperti "Gemaspas" (Gerakan Masyarakat Cerdas Menggunakan Obat).¹⁶

DAFTAR PUSTAKA

- Badan Pengawas Obat dan Makanan Republik Indonesia. (2021). *Pedoman penatagunaan antibiotik (PGA) di fasilitas pelayanan kesehatan*. BPOM RI.
- Boles, B. R., & Horswill, A. R. (2008). Agr-mediated dispersal of *Staphylococcus aureus* biofilms. *PLoS Pathogens*, 4(4), Article e1000052. <https://doi.org/10.1371/journal.ppat.1000052>
- Clinical and Laboratory Standards Institute. (2023). *Performance standards for antimicrobial susceptibility testing* (33rd ed., CLSI supplement M100). Clinical and Laboratory Standards Institute.
- Cramton, S. E., Gerke, C., Schnell, N. F., Nichols, W. W., & Götz, F. (1999). The *ica* locus is required for biofilm formation by *Staphylococcus aureus*. *Infection and Immunity*, 67(10), 5427–5433. <https://doi.org/10.1128/IAI.67.10.5427-5433.1999>
- Drenkard, E. (2003). Antimicrobial resistance of *Pseudomonas aeruginosa* biofilms. *Microbes and Infection*, 5(13), 1213–1219. <https://doi.org/10.1016/j.micinf.2003.08.009>
- Garthev, S., & O'Gara, J. P. (2018). Biofilm formation in *Staphylococcus aureus* and its role in catheter-related bloodstream infections. *Journal of Medical Microbiology*, 67(8), 1045–1055. <https://doi.org/10.1099/jmm.0.000782>
- Ito, T., Hiramatsu, K., Tomasz, A., de Lencastre, H., Perreten, V., Holden, M. T. G., Coleman, D. C., Goering, R., van Belkum, A., Skov, R. L., Zhang, K., Westh, H., O'Brien, F., Tenover, F. C., Oliveira, D. C., & Boyle-Vavra, S. (2012). Classification of staphylococcal cassette chromosome *mec* (SCC*mec*): Guidelines for reporting novel SCC*mec* elements. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 56(10), 4997–5006. <https://doi.org/10.1128/AAC.00579-12>
- Kementerian Kesehatan Republik Indonesia. (2021). *Peraturan Menteri Kesehatan Republik Indonesia Nomor 28 Tahun 2021 tentang Pedoman Penatagunaan Antibiotik*. Kementerian Kesehatan RI.
- Lee, J. H., Park, J. H., Cho, H. S., Joo, S. W., Cho, M. H., & Lee, J. (2013). Anti-biofilm activities of quercetin and tannic acid against *Staphylococcus aureus*. *Biofouling*, 29(5), 491–499. <https://doi.org/10.1080/08927014.2013.788692>

- Livak, K. J., & Schmittgen, T. D. (2001). Analysis of relative gene expression data using real-time quantitative PCR and the $2^{-\Delta\Delta C_T}$ method. *Methods*, 25(4), 402–408. <https://doi.org/10.1006/meth.2001.1262>
- Mu, H., Tang, J., Liu, Q., Sun, C., Wang, T., & Duan, J. (2014). Potent antibacterial activity of curcumin against *Staphylococcus aureus* and its synergism with quercetin. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 62(48), 11620–11627. <https://doi.org/10.1021/jf504281x>
- Otto, M. (2018). Staphylococcal biofilms. *Microbiology Spectrum*, 6(4), GPP3-0023-2018. <https://doi.org/10.1128/microbiolspec.GPP3-0023-2018>
- Peeters, E., Nelis, H. J., & Coenye, T. (2008). Comparison of multiple methods for the quantification of microbial biofilms grown in microtiter plates. *Journal of Microbiological Methods*, 72(2), 157–165. <https://doi.org/10.1016/j.mimet.2007.11.010>
- Vimberg, V., Gazak, R., Szotkowski, M., & Balikova, A. (2020). Quercetin reduces *icaADBC* operon expression and biofilm formation in methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Phytomedicine*, 78, Article 153310. <https://doi.org/10.1016/j.phymed.2020.153310>
- Vipin, C., Mujeeburahiman, M., Arun, A. B., Ashwini, P., & Rekha, P. D. (2019). Effect of quercetin on biofilm formation and expression of virulence genes in clinical isolates of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Microbial Pathogenesis*, 128, 392–399. <https://doi.org/10.1016/j.micpath.2019.01.031>
- World Health Organization. (2021). *Global antimicrobial resistance and use surveillance system (GLASS) report: 2021*. World Health Organization. <https://www.who.int/publications/i/item/9789240027336>
- Yang, D., Wang, T., Long, M., & Li, P. (2020). Quercetin inhibits biofilm formation and restores antibiotic susceptibility in MRSA by targeting global regulator SarA. *Frontiers in Microbiology*, 11, Article 582453. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2020.582453>