

# **BAB I**

## **PENDAHULUAN**

### **A. Latar Belakang Masalah**

Infeksi merupakan penyebab utama sakit di dunia terutama daerah tropis seperti Indonesia karena keadaan udara yang berdebu, temperatur yang hangat dan lembab sehingga mikroba dapat tumbuh subur. Hal tersebut mendorong pentingnya penggalan sumber obat-obatan antimikroba dari bahan alam. Tanaman obat diketahui potensial dikembangkan lebih lanjut pada penyakit infeksi namun banyak yang belum dibuktikan aktivitasnya secara ilmiah (Hertiani dkk., 2003). Infeksi dapat disebabkan oleh bakteri, contoh beberapa bakteri yang dapat menyebabkan infeksi diantaranya *Propionibacterium acne*, *Staphylococcus aureus*, dan *Escherichia coli* (Gibson, 1996).

*Staphylococcus aureus* adalah bakteri yang bersifat patogen dapat menimbulkan penyakit infeksi dan menghasilkan eksotoksin yang mempengaruhi sel-sel saluran pencernaan (Pratiwi, 2008). *Staphylococcus aureus* sering menimbulkan penyakit dengan tanda-tanda khas, yaitu peradangan, nekrosis, dan pembentukan abses (Adilfiet, 1994).

Dalam pengobatan penyakit infeksi dapat digunakan antibiotik. Salah satunya ialah tetrasiklin. Tetrasiklin adalah senyawa bakteriostatik yang mempunyai kemampuan menghilangkan ion-ion logam-logam yang penting bagi kehidupan bakteri (Siswandono, 2008). Tetapi masalah yang sering muncul pada antibiotik adalah terjadinya resistensi. Resistensi bakteri terhadap antibiotik yang sering dipergunakan membawa masalah yang dapat menggagalkan terapi antibiotik (Wattimena, 1991). Kekebalan bakteri terhadap antibiotik menyebabkan angka kematian semakin meningkat. *World Health Organization* (WHO) telah mengadakan penelitian terhadap 30 penyakit infeksi dan diketahui bahwa banyak strain bakteri penyebab penyakit infeksi yang resisten terhadap antibiotik. Penanganan penyakit infeksi tersebut tidak hanya meningkatkan biaya kesehatan karena diperlukan penanganan kombinasi antibiotik, tetapi juga menyebabkan meningkatnya kematian terutama di negeri berkembang karena antibiotik yang

diperlukan tidak tersedia (Heymann, 1996). Meningkatnya resistensi bakteri terhadap antibiotik tersebut, memacu adanya penemuan obat baru untuk menemukannya produk alternatif pengganti yang lebih poten, murah, memiliki efek samping yang kecil. Alternatif yang dapat mengatasi masalah resistensi antibiotik terhadap bakteri *S. aureus* yaitu kombinasi antibiotik konvensional dengan tanaman-tanaman yang mempunyai aktivitas antibakteri.

Penelitian ekstrak etanol *Salvadora persica* yang dikombinasikan dengan antibiotik (penisilin dan tetrasiklin) terhadap bakteri *Staphylococcus aureus* didapatkan efek sinergis antara ekstrak tanaman dengan antibiotik. Dari data yang didapat kombinasi ekstrak etanol *Salvadora persica* dengan antibiotik meningkatkan aktivitas antibakteri, ini dilihat dari penambahan zona hambatan dibanding dengan hanya menggunakan antibiotik (penisilin dan tetrasiklin) (Ahmed *et al.*, 2010).

Salah satu tanaman yang diketahui memiliki aktivitas sebagai antibakteri adalah tanaman lengkuas (*Languas galanga* (L.) Stuntz). Tanaman lengkuas ini dapat digunakan sebagai obat penyakit perut, kudis, panu, dan menghilangkan bau mulut (Atjung, 1990). Pada hasil penelitian terdahulu yang telah dilakukan, ditemukan bahwa rimpang lengkuas mengandung golongan senyawa flavonoid, fenol, dan terpenoid memiliki khasiat sebagai antijamur dan antibakteri (Yurahmen, 2002). Penelitian sebelumnya menunjukkan bahwa ekstrak etanol rimpang lengkuas (*Alpinia galanga* Linn ) dapat menghambat pertumbuhan bakteri *Staphylococcus aureus* dengan MIC (*Minimum Inhibitory Concentration*) sebesar 0,325 mg/mL dan MBC (*Minimum Biocidal Concentration*) sebesar 1,3 mg/mL (Oonmetta-aree *et al.*, 2006). Penelitian yang dilakukan oleh Norajit *et al.*, (2007) menunjukkan bahwa ekstrak etanol rimpang lengkuas mempunyai aktivitas antibakteri terhadap *S. aureus* dengan zona hambat sebesar 12 mm. Penelitian yang dilakukan Widiawati, (2008) juga melaporkan bahwa ekstrak rimpang lengkuas dapat menghambat pertumbuhan *Staphylococcus aureus* dengan zona hambat sebesar 25 mm pada konsentrasi 25%.

Berdasarkan data tersebut maka dilakukan penelitian tentang aktivitas antibakteri kombinasi ekstrak etanol rimpang lengkuas (*Languas galanga* (L.)

Stuntz) dan tetrasiklin terhadap bakteri *Staphylococcus aureus* sensitif dan multiresisten antibiotik. Hasil penelitian ekstrak lengkuas yang dikombinasi dengan antibiotik tetrasiklin diharapkan dapat memberikan sumbangan dalam menambah wawasan untuk penelitian-penelitian selanjutnya.

### **B. Perumusan Masalah**

Berdasarkan uraian latar belakang tersebut dapat dikembangkan rumusan masalah sebagai berikut:

1. Apakah kombinasi ekstrak etanol rimpang lengkuas (*Languas galanga* (L.) Stuntz) dan antibiotik tetrasiklin mempunyai aktivitas antibakteri terhadap *Staphylococcus aureus* sensitif dan multiresisten antibiotik?
2. Apakah kombinasi ekstrak etanol rimpang lengkuas (*Languas galanga* (L.) Stuntz) dan antibiotik tetrasiklin mempunyai efek sinergis terhadap *Staphylococcus aureus* sensitif dan multiresisten antibiotik?

### **C. Tujuan Penelitian**

Tujuan penelitian ini adalah:

1. Mengetahui aktivitas antibakteri ekstrak etanol rimpang lengkuas (*Languas galanga* (L.) Stuntz) dan kombinasinya dengan antibiotik tetrasiklin terhadap *Staphylococcus aureus* sensitif dan multiresisten antibiotik.
2. Mengetahui efek kombinasi ekstrak etanol rimpang lengkuas (*Languas galanga* (L.) Stuntz) dan antibiotik tetrasiklin terhadap *Staphylococcus aureus* sensitif dan multiresisten antibiotik.

### **D. Tinjauan Pustaka**

#### **1. Tanaman Lengkuas (*Languas galanga* (L.) Stuntz)**

##### **a. Nama Tanaman dan Daerah Rimpang Lengkuas**

Nama daerah dari lengkuas adalah lengkueuh (Aceh); lengkueus (Gayo); kelawas, halawas (Batak); lakuwe (Nias); lengkuas (Melayu); laos (Jawa); laja (Sunda); laos (Madura); isen (Bali); ringkuwas (Minahasa).

b. Sistematika Tanaman Lengkuas

Sistematika tanaman lengkuas (*Languas galanga* L.) adalah sebagai berikut :

Divisi	: Magnoliophyta
Sub Divisi	: Zingiberidae
Kelas	: Liliopsida
Ordo	: Zingiberales
Famili	: Zingiberaceae
Genus	: Languas
Spesies	: <i>Languas galanga</i> (L.) Stuntz

(Backer dan Van den Brink, 1965).

c. Khasiat dan kandungan kimia

Khasiat rimpang lengkuas adalah menetralkan racun, menurunkan panas, analgesik, meluruhkan kentut, dan anti jamur. Rimpang lengkuas juga memiliki kandungan kimia seperti minyak atsiri sekitar 1% (mengandung sineol, metil sinamat, eukaliptol, eugenol, pinen, dan kadinen), flavonoid (mengandung galangin, kaemferida, alpinin), dan akrid resin galangol. Rimpang lengkuas juga mengandung kamfer, siskuiterpen, heksahidrokadalen hidrat dan kristal kuning (Dalimarta, 2009).

**2. Bakteri *Staphylococcus aureus***

Sistematika penggolongan bakteri *Staphylococcus aureus* adalah:

Divisio	: protophyta
Kelas	: Schizomycetes
Ordo	: Eubacteriales
Famili	: Micrococcaceae
Genus	: Staphylococcus
Spesies	: <i>Staphylococcus aureus</i> (Salle, 1961)

Bakteri *Staphylococcus aureus* termasuk bakteri Gram positif, berbentuk bulat, berdiameter 0,1-1,5 mm, satu-satu atau berpasangan, tidak bergerak, dan dinding sel mengandung 2 komponen utama: peptidoglikan dan asam-asam teikoat (Jawetz dkk., 2005). Bakteri *Staphylococcus aureus* mudah tumbuh pada

kebanyakan pembenihan bakteriologi dalam keadaan aerobik atau mikroaerobik. Bakteri ini tumbuh paling cepat pada suhu 37°C, tapi paling baik membentuk pigmen pada suhu kamar (20°C). Koloni *S. aureus* pada pembenihan padat berbentuk bulat halus menonjol berkilau-kilauan, membentuk pigmen berwarna emas (Brooks *et al.*, 2007). *Staphylococcus aureus* bersifat meragikan banyak karbohidrat dengan lambat, menghasilkan asam laktat tetapi tidak menghasilkan gas. Bakteri tersebut dapat menimbulkan penyakit melalui kemampuannya berkembang biak dan menyebarkan dalam jaringan karena kemampuannya menghasilkan banyak zat ekstra seluler (Jawetz dkk., 2005).

### 3. Antibakteri

Antibakteri adalah zat atau senyawa kimia yang digunakan untuk membasmi bakteri, khususnya bakteri yang merugikan manusia. Definisi ini kemudian berkembang menjadi senyawa yang menghambat bahkan membunuh proses kehidupan suatu mikroorganisme (Jawetz *et al.*, 2005). Mekanisme kerja antibakteri sebagai berikut:

#### a. Menghambat sintesis dinding sel

Antibakteri mencegah sintesis dinding sel dan merusak dinding sel, menyebabkan tekanan osmotik dalam sel lebih tinggi daripada lingkungan luar sel sehingga sel akan mengalami lisis (Adilfiet, 1994).

#### b. Merusak membran plasma

Antibakteri merusak atau memperlemah satu atau lebih dari fungsi membran. Sehingga berbagai komponen penting dari dalam sel bakteri akan keluar yaitu protein, asam nukleat, dan nukleotida (Adilfiet, 1994).

#### c. Menghambat sintesis protein

Beberapa golongan antibiotik memiliki spektrum luas dan bersifat bakterisidal dengan mekanisme penghambatan pada sintesis protein. Antibiotik berikatan pada subunit 30S ribosom bakteri (beberapa terikat juga pada subunit 50S ribosom) dan menghambat translokasi peptidil-tRNA dari situs A ke situs P, dan menyebabkan kesalahan pembacaan mRNA dan mengakibatkan bakteri tidak mampu mensintesis protein vital untuk pertumbuhannya (Pratiwi, 2008).

d. Menghambat sintesis asam nukleat (DNA/RNA)

Penghambatan pada sintesis asam nukleat berupa penghambatan terhadap transkripsi dan replikasi mikroorganisme (Pratiwi, 2008). Suatu bakteri dapat mengubah keadaan ini dengan mendenaturasi protein dan asam-asam nukleat sehingga merusak sel tanpa dapat diperbaiki lagi (Pelczar dan Chan, 1988).

e. Menghambat sintesis metabolit esensial

Penghambatan terhadap sintesis metabolit esensial antara lain dengan adanya kompetitor berupa antimetabolit, yaitu substansi yang secara kompetitif menghambat metabolit mikroorganisme, karena memiliki struktur yang mirip dengan substrat normal bagi enzim metabolisme (Pratiwi, 2008).

#### **4. Antibiotik Tetrasiklin**

Tetrasiklin merupakan antibiotik berspektrum luas yang dapat digunakan pada Gram positif dan Gram negatif (Pratiwi, 2008). Menurut Farmakope Indonesia IV, (1995), tetrasiklin mempunyai pemerian berbentuk serbuk kuning, tidak berbau dan stabil di udara tetapi pada pemaparan dengan cahaya akan menjadi gelap. Pada antibiotik tetrasiklin mempunyai kelarutan mudah larut pada asam encer, sangat sukar larut dalam air dan cepat rusak dalam larutan alkali (Depkes, 1995).

Tetrasiklin diproduksi oleh *Streptomyces* spp dan bekerja dengan cara menghambat sintesis protein. Antibiotik tetrasiklin berperan menghambat sintesis protein bakteri dengan cara berikatan pada bagian 16S ribosom subunit 30S, sehingga mencegah aminoasil-tRNA terikat pada situs A yaitu situs aktif pada ribosom. Ikatan tersebut secara alami bersifat reversibel (Pratiwi, 2009). Selain itu tetrasiklin bersifat bakteriostatik, yaitu menghambat perkembangan mikroorganisme saja tanpa membunuh.

Antibiotik tetrasiklin dapat menembus jaringan tubuh sehingga dapat melawan *rickettsia* dan *Chlamydia* intraseluler. Selain itu antibiotik tetrasiklin digunakan untuk mengobati banyak infeksi saluran kencing, pneumonia *Mycoplasma*, serta infeksi *Chlamydia* dan *rickettsia*. Antibiotik tetrasiklin

mempunyai kerugian dapat menekan mikrobiota normal pada intestinal yang dapat menyebabkan superinfeksi *Candida albicans* (Pratiwi, 2008).

## 5. Resistensi bakteri terhadap antibiotik

Resistensi sel mikroba ialah suatu sifat tidak terganggunya kehidupan sel mikroba oleh antibiotik. Sifat ini merupakan suatu mekanisme alamiah untuk bertahan hidup (Setyabudy dan Gan, 1995). Resistensi mikroorganisme dapat dibedakan menjadi resistensi bawaan (primer), resistensi dapatan (sekunder), dan resistensi episomal.

- a. Resistensi bawaan (primer) merupakan resistensi yang menjadi sifat alami mikroorganisme. Hal ini misalnya dapat disebabkan oleh adanya enzim pengurai antibiotik pada mikroorganisme sehingga secara alami mikroorganisme dapat menguraikan antibiotik.
- b. Resistensi dapatan (sekunder), diperoleh akibat kontak dengan agen antimikroba dalam waktu yang cukup lama dengan frekuensi yang tinggi, sehingga memungkinkan terjadinya mutasi pada mikroorganisme. Terbentuknya mutan yang resisten terhadap obat antimikroba dapat terjadi secara cepat (resistensi satu tingkat) dan dapat pula terjadi dalam kurun waktu yang lama (resistensi multi tingkat).
- c. Resistensi episomal disebabkan oleh faktor genetik di luar kromosom (episom = plasmid → di luar kromosom). Beberapa bakteri memiliki faktor R pada plasmidnya yang dapat menular pada bakteri lain yang memiliki kaitan spesies melalui kontak sel secara konjugasi maupun transduksi (Pratiwi, 2008).

## 6. Uji aktivitas antibakteri

Penentuan kepekaan bakteri patogen terhadap antimikroba dapat dilakukan dengan salah satu dari dua metode pokok yakni dilusi atau difusi. Penting sekali untuk menggunakan metode standar untuk mengendalikan semua faktor yang mempengaruhi aktivitas antimikroba (Jawetz dkk., 2005).

Pemeriksaan uji aktivitas antibakteri dikerjakan dengan metode dilusi cair dan dilusi padat. Pada metode dilusi cair digunakan medium cair untuk mengukur

MIC (*minimum inhibitory concentration*) atau KHM (kadar hambat minimum) dan MBC (*minimum bactericidal concentration*) atau KBM (kadar bunuh minimum). Cara yang dilakukan adalah dengan membuat seri pengenceran agen antimikroba pada medium cair yang ditambahkan dengan mikroba uji. Sedangkan pada metode dilusi padat menggunakan media padat (solid) yang mempunyai keuntungan yaitu satu konsentrasi agen antimikroba yang diuji dapat digunakan untuk menguji beberapa mikroba uji (Pratiwi, 2008).

#### a. Metode Dilusi

Metode dilusi ini menggunakan antimikroba dengan kadar yang menurun secara bertahap, baik dengan media cair atau padat. Kemudian media diinokulasi bakteri uji dan dieramkan. Pada tahap akhir, antimikroba dilarutkan dengan kadar yang menghambat atau mematikan. Uji kepekaan cara dilusi agar memakan waktu dan penggunaannya dibatasi pada keadaan tertentu saja. Uji kepekaan cara dilusi cair dengan menggunakan tabung reaksi, tidak praktis, dan jarang dipakai, namun kini ada cara yang lebih sederhana dan banyak dipakai, yakni dengan menggunakan *microdilution plate*. Keuntungan uji mikodilusi cair adalah bahwa uji ini memberi hasil kuantitatif yang menunjukkan jumlah antimikroba yang dibutuhkan untuk mematikan bakteri (Jawetz dkk., 2005).

#### b. Metode Difusi

Media yang digunakan adalah Mueller Hinton. Pada metode difusi ini ada beberapa cara, yaitu:

##### 1) Cara Kirby Bauer

Cara Kirby-Bauer merupakan suatu metode uji sensitivitas bakteri yang dilakukan dengan membuat suspensi bakteri pada media *Brain Heart Infusion* (BHI) cair dari koloni pertumbuhan kuman 24 jam, selanjutnya disuspensikan dalam 0,5 mL BHI cair (diinkubasi 4-8 jam pada suhu 37°C). Hasil inkubasi bakteri diencerkan sampai sesuai dengan standar konsentrasi kuman  $10^8$  CFU/mL (CFU : *Colony Forming Unit*). Suspensi bakteri diuji sensitivitasnya terhadap antibiotik dengan meratakan suspensi bakteri tersebut pada permukaan media agar. Disk antibiotik diletakkan di atas media tersebut dan kemudian diinkubasi pada suhu 37°C selama 19-24 jam. Hasil dari inkubasi diamati:



- a) *Radical zone*, yaitu daerah di sekitar zat uji dimana sama sekali tidak ditemukan adanya pertumbuhan bakteri.
- b) *Irradical zone*, yaitu suatu daerah di sekitar zat uji yang pertumbuhan bakteri dihambat oleh zat uji tersebut (Jawetz dkk., 2005).

## 2) Cara *cup-plate technique*

Metode *cup-plate technique* ini serupa dengan *disc diffusion*, dimana dibuat sumuran pada media agar yang telah ditanami dengan mikroorganisme dan pada sumur tersebut diberi agen antimikroba yang akan diuji (Pratiwi, 2008).

## 3) Cara *pour plate*

Suspensi bakteri yang telah ditambahkan dengan akuades dan agar base, dituang pada media agar Mueller Hinton, *disk* diletakkan di atas media. Hasilnya dibaca sesuai standar masing-masing antibakteri (Lorian, 1980).

Metode yang paling sering digunakan adalah metode difusi agar. Cakram kertas saring berisi sejumlah tertentu obat ditempatkan pada medium padat yang sebelumnya telah diinokulasi bakteri uji pada permukaannya. Setelah diinkubasi, dilakukan pengukuran diameter zona hambat di sekitar cakram. Ini dilakukan untuk mengukur kekuatan hambatan dari obat terhadap mikroorganisme uji. Metode ini dipengaruhi oleh beberapa faktor fisik dan kimia, selain faktor antara obat dan organisme (misalnya sifat medium dan kemampuan difusi, ukuran molekular dan stabilitas obat). Meskipun demikian, standarisasi faktor-faktor tersebut memungkinkan melakukan uji kepekaan dengan baik (Jawetz dkk., 2005).

Interpretasi hasil uji difusi baru didasarkan pada perbandingan terhadap metode dilusi. Beberapa data perbandingan bisa digunakan sebagai standar referensi. Grafik regresi linier dapat menunjukkan hubungan antara log KHM (Kadar Hambat Minimum) pada cara dilusi dan diameter zona hambatan pada cara difusi cakram (Jawetz dkk., 2005).

Penggunaan cakram tunggal pada setiap antibiotik dengan standarisasi yang baik, dapat menentukan apakah bakteri peka atau resisten dengan cara membandingkan zona hambatan standar bagi obat yang sama. Daerah hambatan sekitar cakram yang berisi sejumlah tertentu antimikroba tidak mencerminkan

kepekaan pada obat dengan konsentrasi yang sama per milimeter media, darah atau urin (Jawetz dkk., 2005).

### **E. Landasan Teori**

Pada penelitian Ahmed *et al.* (2010), kombinasi antibiotik dengan tanaman obat merupakan salah satu alternatif yang dapat mengatasi masalah resistensi antibiotik. Kombinasi ekstrak etanol *Salvadora persica* dengan antibiotik tetrasiklin dapat meningkatkan aktivitas antibakteri atau mempunyai efek sinergis terhadap bakteri *Staphylococcus aureus*. Kombinasi ekstrak etanol *Salvadora persica* dengan antibiotik tetrasiklin dapat memperlebar zona hambatan dibanding dengan hanya menggunakan antibiotik (Ahmed *et al.*, 2010).

Rimpang lengkuas (*Alpinia galanga* Linn) mengandung senyawa minyak atsiri, senyawa fenolik, terpenoid, flavonoid yang memiliki berbagai khasiat diantaranya sebagai antijamur dan antibakteri (Yurahmen, 2002). Rimpang lengkuas (*Alpinia galanga* Linn) telah diteliti aktivitas antibakterinya terhadap bakteri Gram positif (*Staphylococcus aureus*) dan bakteri Gram negatif (*Escherichia coli*) dengan metode difusi agar. Hasil penelitian menunjukkan adanya aktivitas penghambatan pertumbuhan bakteri pada ekstrak etanol lengkuas terhadap bakteri *Staphylococcus aureus* dengan Kadar Hambat Minimum sebesar 0,34 mg/mL (Oonmetta-aree *et al.*, 2006).

Mayachiew *et al.* (2008) meneliti aktivitas antimikroba dan antioksidan pada rimpang lengkuas dengan dua metode (disk difusi dan dilusi agar). Uji aktivitas antibakteri rimpang lengkuas terhadap bakteri *Staphylococcus aureus* didapat MIC (*Minimum Inhibitory Concentration*) sebesar 0,78 mg/mL dan MBC (*Minimum Bactericidal Concentration*) sebesar 2,34 mg/mL.

### **F. Hipotesis**

Berdasarkan landasan teori, kombinasi ekstrak etanol rimpang lengkuas dengan antibiotik tetrasiklin mempunyai aktivitas antibakteri yang sinergis terhadap *Staphylococcus aureus* sensitif dan multiresisten antibiotik.