

BAB I

PENDAHULUAN

A. Latar Belakang Masalah

Indonesia merupakan negara tropis, dimana infeksi merupakan penyakit utama dan penyebab kematian yang sering terjadi. Oleh karena itu, penggunaan antibakteri atau antiinfeksi paling mendominasi dalam pelayanan kesehatan (Priyanto, 2008). Salah satu penyebab penyakit infeksi adalah bakteri (Radji, 2011), seperti *Staphylococcus aureus* yang merupakan patogen utama bagi manusia (Jawetz *et al.*, 2005) dan berhubungan dengan bagian tubuh manusia terutama pada kulit, hidung, dan mulut (Pratiwi, 2008). Infeksi *Staphylococcus aureus* dapat menyebabkan endokarditis, meningitis dan infeksi terhadap paru-paru (Jawetz *et al.*, 2005).

Antibiotik biasa digunakan untuk mengobati infeksi bakteri. Salah satunya adalah siprofloksasin yang merupakan antibiotik golongan fluorokuinolon yang memiliki aktivitas tinggi terhadap bakteri gram negatif dan aktivitas sedang sampai tinggi terhadap bakteri gram positif (Katzung, 2004). Tetapi di sisi lain penggunaan siprofloksasin secara insidensial dapat menimbulkan kristaluria atau hematuria (Tjay & Rahardja, 2007).

Selain antibiotik, banyak penelitian yang membuktikan tentang manfaat bagian tanaman tertentu dengan kemampuannya sebagai antibakteri. Salah satunya adalah cengkeh yang merupakan familia Myrtaceae (Najiyati & Danarti, 2003). Bunga cengkeh (*Syzygium aromaticum* (L.) Merr. & Perry) merupakan bagian tanaman cengkeh yang memiliki potensi antibakteri. Pandey & Singh (2011) menyatakan bahwa ekstrak metanol bunga cengkeh dapat menghambat pertumbuhan *Staphylococcus aureus* dengan diameter zona hambat sebesar 20 mm. Selain itu ekstrak etanol bunga cengkeh terbukti efektif terhadap 3 bakteri patogen yaitu *Staphylococcus aureus*, *Vibrio cholerae*, dan *Pseudomonas aeruginosa* yang ditunjukkan dengan *Minimum Inhibitory Concentration* (MIC) sebesar 0,025 µg/µL pada ketiga bakteri (Mehrotra *et al.*, 2010). Penelitian lain yang dilakukan oleh Hoque *et al.* (2008) menyatakan bahwa ekstrak etanol dan

ekstrak air cengkeh terbukti lebih efektif terhadap bakteri Gram positif (*S. aureus*) daripada bakteri Gram negatif (*Salmonella*, *E. coli*, dan *Pseudomonas*), dengan diameter zona hambat sebesar $15,0 \pm 0,9$ mm dan $14,0 \pm 1,0$ mm. Pada bakteri *Salmonella* dan *E. coli* tidak terdapat diameter zona hambat untuk kedua ekstrak cengkeh, sedangkan *Pseudomonas* hanya ekstrak etanol cengkeh yang menunjukkan diameter zona hambat $15,4 \pm 0,71$ mm dan tidak terdapat diameter zona hambat untuk ekstrak air cengkeh.

Pada beberapa infeksi, terapi kombinasi antibiotik menjadi alternatif untuk mengurangi tingkat keparahan (Tjay & Rahardja., 2007). Terapi kombinasi dapat digunakan untuk memperluas spektrum antimikroba, mengurangi toksisitas karena dosis, memperoleh aktivitas antimikroba yang sinergis (Priyanto, 2008), dan mencegah timbulnya resistensi bakteri (Pratiwi, 2008). Seiring perkembangan ilmu, mulai banyak penelitian yang mengembangkan kombinasi antara antibiotik dan ekstrak dari suatu tanaman. Kombinasi antara ekstrak air *Syzygium aromaticum* dengan enrofloksasin menunjukkan efek sinergis dengan *Minimum Inhibitory Concentration* (MIC) sebesar > 32 mg/L terhadap *Methicillin Sensitive Staphylococcus aureus* (MSSA) dan *Methicillin-resistant Staphylococcus aureus* (MRSA) dengan MIC sebesar > 64 mg/L (Adwan & Mhanna, 2008).

Penelitian lain yang dilakukan oleh Ahmed *et al.* (2010) mengungkapkan bahwa antibiotik penisilin dan tetrasiklin, masing-masing menunjukkan diameter zona hambat sebesar 23 mm dan 18 mm terhadap *Staphylococcus aureus*. Namun, antibiotik tersebut jauh lebih efektif ketika dikombinasikan dengan ekstrak batang *Salvadora persica*. Kombinasi ekstrak batang *Salvadora persica* dan tetrasiklin menunjukkan diameter zona hambat 31,5 mm, sedangkan kombinasi ekstrak batang *Salvadora persica* dan penisilin menunjukkan diameter zona hambat 21 mm. Hal tersebut menunjukkan bahwa kombinasi antibiotik baik tetrasiklin dan penisilin dengan ekstrak batang *Salvadora persica* menunjukkan efek sinergis.

Penggabungan 2 obat yang memiliki efek sinergisme atau sering disebut dengan kombinasi adalah salah satu cara untuk memperlambat timbulnya resistensi terhadap suatu obat (Jawetz *et al.*, 2005). Kombinasi tersebut dapat dilakukan dengan cara menggabungkan obat konvensional dengan ekstrak dari

suatu tanaman. Salah satunya adalah kombinasi antara ekstrak etanol bunga cengkeh dan siprofloksain. Penelitian yang dilakukan oleh Nahed *et al.* (2010) menyatakan bahwa terdapat efek sinergis dari kombinasi ekstrak alkohol bunga cengkeh dan siprofloksasin terhadap bakteri *Escherichia coli* dengan diameter zona hambat sebesar 30 mm, sedangkan diameter zona hambat ekstrak alkohol bunga cengkeh dan siprofloksasin secara tunggal masing - masing adalah 19 mm dan 23 mm.

Belum adanya penelitian tentang aktivitas antibakteri kombinasi ekstrak etanol bunga cengkeh dengan siprofloksasin terhadap *Staphylococcus aureus* dan *Staphylococcus aureus* multiresisten mendasari dilakukannya penelitian ini. Walaupun siprofloksasin bukan merupakan *drug of choice* untuk terapi infeksi bakteri *Staphylococcus aureus* diharapkan hasil yang diperoleh dapat menunjukkan efek sinergis dari kombinasi ekstrak etanol bunga cengkeh dengan siprofloksasin sehingga bermanfaat bagi perkembangan pengobatan penyakit infeksi dan mengurangi terjadinya resistensi terhadap antibiotik di masyarakat.

B. Rumusan Masalah

Berdasarkan latar belakang yang telah dipaparkan, maka rumusan masalah dalam penelitian ini adalah:

1. Apakah kombinasi ekstrak etanol bunga cengkeh dan siprofloksasin mempunyai aktivitas antibakteri terhadap *Staphylococcus aureus* dan *Staphylococcus aureus* multiresisten?
2. Apakah kombinasi ekstrak etanol bunga cengkeh dan siprofloksasin memiliki efek sinergis terhadap *Staphylococcus aureus* dan *Staphylococcus aureus* multiresisten?

C. Tujuan Penelitian

Berdasarkan latar belakang dan rumusan masalah di atas, maka tujuan penelitian ini adalah :

1. Mengetahui dan membandingkan aktivitas antibakteri kombinasi ekstrak etanol bunga cengkeh dan siprofloksasin terhadap *Staphylococcus aureus* dan *Staphylococcus aureus* multiresisten.
2. Mengetahui efek kombinasi ekstrak etanol bunga cengkeh dan siprofloksasin terhadap *Staphylococcus aureus* dan *Staphylococcus aureus* multiresisten.

D. Tinjauan Pustaka

1. Tanaman Cengkeh (*Syzygium aromaticum* (L.) Merr. & Perry)

a. Sistematika Tanaman

Kedudukan tanaman cengkeh dalam sistematika (taksonomi) tumbuhan adalah:

Divisi : Magnoliophyta

Kelas : Magnoliopsida

Anak kelas : Rosidae

Bangsa : Myrtales

Suku : Myrtaceae

Spesies : *Syzygium aromaticum* (L.) Merr. & Perry

(Backer and Van den Brink., 1965)

b. Nama Daerah dan Nama Asing

Cengkeh memiliki nama daerah, antara lain : bunga lawang, singke, bunga lasang, sahe, kembang lawang cengkeh, bunga cengkeh, cengkih (Sumatra); cengkeh, cengke (Jawa); wunga lawang, canghe, singhe, palasenge, sengke (Nusa Tenggara); bunga rawan, hungo lawa, cangke, cengeka (Sulawesi); poirawane pula ano, pualawane, perawano, gomode, bululawa, buwalawa, gomedede (Maluku) (Hernani & Rahardjo, 2006).

Selain itu cengkeh juga memiliki nama asing yaitu *clove* (Inggris), *kenepeli* (Nigeria), dan *kanumpari* (Nigeria) (Pandey & Singh, 2011).

c. Khasiat Tanaman

Cengkeh mengandung minyak cengkeh dengan komponen eugenol dalam jumlah besar (70-80%) yang mempunyai sifat sebagai stimulan, karminatif,

antiemetik, antiseptik, antispasmodik (Nurdjannah, 2004), anestetik lokal, analgesik, dan antiinflamasi (Yaheya *et al.*, 2010). Selain itu, isoeugenol hasil isomerisasi eugenol mempunyai aktivitas sebagai antioksidan, khususnya untuk menormalkan antioksidan melawan diabetes (Rahardjo & Hernani, 2006). Cengkeh dengan potensi antioksidannya menunjukkan efek hipolipidemia terhadap mencit yang mengalami hiperlipidemia (Shyamala *et al.*, 2003).

d. Kandungan Kimia

Kandungan kimia yang terdapat dalam bunga cengkeh adalah minyak atsiri, samak, lemak, resin, tanin, protein, selulosa, karbohidrat, dan unsur mineral (Hernani & Rahardjo, 2006). Ayoola *et al.* (2008) menyatakan bahwa senyawa yang terkandung dalam minyak cengkeh antara lain eugenol, kariofilen, eugenol asetat, dan alfa-humelen, dan eugenol merupakan senyawa terbanyak. Selain itu juga terkandung senyawa asam benzoat, 3-(1-metiletil), 1-etil-3-nitro, eliksen, kariofilen oksida, dan farnesen (Bhuiyan *et al.*, 2010).

2. Siprofloksasin

Antibiotik merupakan zat-zat kimia yang dihasilkan oleh fungi dan bakteri, yang memiliki khasiat mematikan atau menghambat pertumbuhan kuman, sedangkan toksisitasnya bagi manusia relatif kecil (Tjay & Rahardja, 2007). Golongan kuinolon merupakan antibiotik yang digunakan untuk infeksi saluran kemih (Priyanto, 2008). Mekanisme kerja kuinolon adalah menghambat sintesis DNA pada bakteri (Jawetz *et al.*, 2005). Siprofloksasin termasuk dalam golongan ini. Siprofloksasin memiliki substituen 6-fluoro yang memperkuat potensi antibakteri melawan organisme Gram positif dan terutama Gram negatif termasuk *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Salmonella*, dan *Campylobacter* (Neal, 2005).

3. *Staphylococcus aureus* (*S. aureus*)

Staphylococcus aureus adalah salah satu bakteri patogen yang sering menyebabkan infeksi pada manusia. Organisme ini menyebabkan penyakit melalui invasi ke jaringan dan pengeluaran toksin (leukosidin, enterotoksin) (Jawetz *et al.*, 2005).

a. Sistematika

Sistematika dari *Staphylococcus aureus* adalah sebagai berikut:

Divisi	: Protophyta
Kelas	: Schizomycetes
Bangsa	: Eubacteriales
Suku	: Micrococcaceae
Marga	: Staphylococcus
Jenis	: <i>Staphylococcus aureus</i> (Salle, 1961).

b. Morfologi

Staphylococcus aureus berbentuk kokus dengan koloni berwarna abu-abu hingga kuning emas (Jawetz *et al.*, 2005) dan cenderung menyerupai buah anggur (Radji, 2011). *S. aureus* dapat tumbuh pada temperatur 15-45 °C dan dalam NaCl dengan konsentrasi hingga 15% (Ikonne & Odozor, 2009), serta dapat menghasilkan enzim koagulase (Radji, 2011). *S. aureus* memiliki dinding sel yang mengandung banyak lapisan peptidoglikan yang membentuk struktur yang tebal dan kaku, dan asam teikoat yang mengandung alkohol (gliserol atau ribitol) dan fosfat (Pratiwi, 2008).

c. Patogenesis

Staphylococcus aureus dapat menyebabkan pneumonia, meningitis, empiema, endokarditis, atau sepsis dengan supurasi di setiap organ (Jawetz *et al.*, 2005). Selain itu, *S. aureus* juga dapat menyebabkan keracunan makanan akibat enterotoksin yang diakibatkannya dan mengakibatkan sindrom renjat toksin (*toxic shock syndrome*) akibat pelepasan superantigen ke dalam aliran darah (Radji, 2011).

4. Resistensi Bakteri

Resistensi adalah kemampuan suatu bakteri untuk tidak terbunuh atau terhambat pertumbuhannya oleh suatu antibakteri. Resistensi dapat terjadi secara alamiah atau berkembang. Oleh karena itu, bakteri yang sebelumnya peka berubah menjadi resisten atau paling tidak untuk membunuhnya memerlukan dosis yang lebih tinggi (Priyanto, 2008).

Sebagian besar mikrobia yang resisten terhadap obat muncul akibat perubahan genetik dan dilanjutkan serangkaian proses seleksi oleh antimikroba (Jawetz *et al.*, 2005). Resistensi dibedakan menjadi 3:

a. Resistensi kromosomal

Terjadi akibat mutasi spontan dalam lokus yang mengontrol kepekaan obat antimikroba yang diberikan. Adanya antimikroba bertindak sebagai mekanisme selektif yakni membunuh bakteri yang peka dan membiarkan tumbuh bakteri yang resisten (Jawetz *et al.*, 2005).

b. Resistensi ekstra-kromosomal

Bakteri seringkali berisi elemen genetik ekstra kromosom yang dinamakan plasmid. Faktor R adalah kelompok plasmid yang membawa gen resisten terhadap satu atau beberapa obat antimikroba dan logam berat. Gen plasmid untuk resistensi antimikroba mengontrol pembentukan enzim yang mampu merusak antimikroba (Jawetz *et al.*, 2005).

c. Resistensi silang

Mikroorganisme mengalami resistensi terhadap obat tertentu dan juga resistensi terhadap obat lain yang mempunyai mekanisme sama. Pada obat golongan tertentu, kesamaan terletak pada inti aktif kimiawi (misalnya tetrasiklin) sehingga dapat terjadi resistensi silang (Jawetz *et al.*, 2005).

5. Uji Aktivitas Antibakteri

Suatu zat untuk dapat berguna sebagai antibakteri harus mampu menghambat pertumbuhan atau membunuh bakteri patogen tetapi tanpa membahayakan manusia (Priyanto, 2008). Penentuan kepekaan bakteri patogen terhadap antimikroba dilakukan dengan beberapa metode yaitu metode dilusi dan metode difusi (Pratiwi, 2008).

Metode dilusi dibedakan menjadi dilusi cair dan dilusi padat. Pada prinsipnya antibiotik diencerkan hingga diperoleh beberapa konsentrasi. Pada dilusi cair, masing-masing konsentrasi obat ditambahkan suspensi bakteri dalam media. Sedangkan pada dilusi padat setiap konsentrasi obat dicampur dengan media agar, kemudian ditanami bakteri (Pratiwi, 2008).

Pada metode difusi ada beberapa cara, yaitu cara Kirby Bauer, cara sumuran, dan cara *pour plate*. Metode difusi merupakan metode dengan menggunakan media Mueller Hinton. Secara umum, prinsip metode ini dengan mensuspensikan beberapa koloni bakteri dari pertumbuhan 24 jam ke dalam BHI cair sehingga diperoleh kekeruhan tertentu sesuai dengan standar konsentrasi bakteri 10^8 CFU per mL (CFU= *Colony Forming Unit*) dengan penambahan salin. Suspensi bakteri tersebut diinokulasikan pada media.

Metode Kirby Bauer atau metode difusi disk digunakan untuk menentukan kepekaan kuman terhadap berbagai macam antibiotika. Pada metode difusi disk menggunakan kertas samir (disk) yang mengandung suatu obat (antibakteri) dengan konsentrasi tertentu yang ditempelkan pada media agar yang telah ditanami kuman (Radji, 2011). Disk yang telah ditanam di media setelah diinkubasi pada suhu 37°C selama 24 jam dapat diamati dan diukur diameter zona hambatnya (Indu *et al.*, 2006).

Cara sumuran hampir sama dengan cara Kirby Bauer tetapi tidak menggunakan disk melainkan dibuat sumuran dengan diameter tertentu. Cara *pour plate* (lempeng tuang) adalah suatu teknik menumbuhkan mikroorganisme di dalam media agar dengan cara mencampurkan media agar yang masih cair dengan stok kultur bakteri (Jawetz *et al.*, 2005).

6. Kombinasi Obat

Terapi kombinasi dapat digunakan untuk memperluas spektrum antimikroba, mencegah munculnya mutan yang resisten, meminimalisasi toksisitas, dan memperoleh aktivitas antimikroba yang sinergis (Aiyegoro *et al.*, 2009). Kombinasi antara antibiotik dan ekstrak tanaman dapat bermanfaat (bersifat sinergis atau interaksi secara adisi) atau merusak (bersifat antagonis atau beracun) pada terapi antimikroba (Adwan dan Mhanna, 2008). Selain itu, kombinasi dari agen yang menunjukkan sinergi dapat berpotensi untuk meningkatkan penyembuhan bagi pasien yang mengalami resistensi antibiotik (Aiyegoro *et al.*, 2011).

E. Landasan Teori

Penelitian yang dilakukan oleh Ibezim *et al.* (2006) menunjukkan adanya efek sinergis antara antibiotik fluorokuinolon (siprofloksasin, pefloksasin, dan levofloksasin) dengan biji kola (*Kola nitida*) terhadap bakteri *Escherichia coli* dan kombinasi ekstrak daun teh hijau (*Camellia sinensis*) dan siprofloksasin terhadap isolat bakteri *Escherichia coli* pada urin (Jazani *et al.*, 2007). Betoni *et al.* (2006) juga menyebutkan bahwa efek sinergis ditunjukkan oleh ekstrak bunga cengkeh dengan beberapa antibiotik (ofloksasin, kotrimoksazol, oksasilin, dan vankomisin) terhadap 15 strain *Staphylococcus aureus*. Penelitian yang dilakukan oleh Nahed *et al.* (2010) menyatakan bahwa terdapat efek sinergis dari kombinasi ekstrak alkohol bunga cengkeh dan siprofloksasin terhadap bakteri *Escherichia coli*.

F. Hipotesis

Berdasarkan landasan teori, kombinasi ekstrak etanol bunga cengkeh dan siprofloksasin memiliki aktivitas antibakteri yang berefek sinergis terhadap bakteri *Staphylococcus aureus* dan *Staphylococcus aureus* multiresisten.