

BAB I

PENDAHULUAN

A. Latar Belakang Masalah

Penyakit infeksi masih merupakan jenis penyakit yang paling banyak diderita oleh penduduk di negara berkembang, termasuk Indonesia. Infeksi adalah multiplikasi bakteri yang merupakan bagian flora normal dari saluran gastrointestinal, kulit, dan lain-lain (Jawetz dkk., 2001). Salah satu penyebab penyakit infeksi adalah bakteri. Bakteri merupakan mikroorganisme yang tidak dapat dilihat oleh mata telanjang, tetapi hanya dapat dilihat oleh bantuan mikroskop. Contohnya, beberapa galur *Escherichia coli* menjadi penyebab infeksi pada manusia, seperti infeksi pada saluran kemih, infeksi meningitis pada neonatus, dan infeksi intestin (gastroenteritis) (Radji, 2011).

Pengobatan penyakit infeksi telah dilakukan terutama dengan penggunaan disinfektan dan berbagai macam antibiotik (Kuswandi dkk., 2001). Golongan fluorokuinolon merupakan antibiotik yang efektif untuk infeksi saluran kemih dan untuk diare bakteri yang disebabkan oleh *Shigella*, *Salmonella*, *E. coli* toksigenik atau *Campylobacter* (Katzung, 2004). Salah satu golongan fluorokuinolon adalah siprofloksasin yang aktif terhadap Gram positif dan Gram negatif. Siprofloksasin terutama aktif terhadap Gram negatif dan hanya memiliki aktivitas yang sedang terhadap bakteri Gram positif (BPOM, 2008).

Penggunaan antibiotik perlu dipertimbangkan karena adanya angka kejadian resistensi yang semakin meningkat. Pada pasien infeksi saluran kemih yang menjalani rawat inap di salah satu RSUD di Yogyakarta, siprofloksasin merupakan antibiotik alternatif yang direkomendasikan apabila kombinasi SXT-TMP (sulfametoksazol-trimetoprim) tidak dapat digunakan karena alasan resistensi. Resistensi *E. coli* terhadap siprofloksasin dilaporkan kurang dari 3%. Beberapa ahli mendukung penggunaan siprofloksasin sebagai alternatif, dan dalam beberapa kasus sebagai lini pertama, untuk pengobatan ISK (infeksi saluran kemih) tanpa komplikasi. Meskipun efikasi turunan kuinolon sama dengan SXT-

TMP, IDSA (*infectious disease society of America*) tidak merekomendasikan turunan kuinolon sebagai lini pertama karena alasan resistensi dan juga untuk menjaga efektivitasnya pada pengobatan ISK dengan komplikasi (Saepudin dkk., 2006). Resistensi *Escherichia coli* terhadap antibiotik juga ditemukan pada pasien yang dirawat di ruang intensif RSUP Dr. Karyadi Semarang. Resistensi *Escherichia coli* terhadap kloramfenikol sebesar 45,5%, siprofloksasin 50%, dan tetrasiklin 57% (Setiawan, 2010). Adanya penelitian tentang uji aktivitas antibakteri terus berkembang dengan adanya kasus resistensi antibiotik, untuk mendapatkan obat yang paling efektif yang dapat melawan pertumbuhan bakteri. Salah satu obat yang efektif untuk melawan pertumbuhan bakteri diperoleh dari tanaman.

Tanaman cengkeh telah banyak dikenal dan dikembangkan di Indonesia, namun khasiat bunganya sebagai bahan obat mungkin belum banyak yang mengenal. Tanaman ini termasuk familia Myrtaceae (Kartasapoetra, 2004). Cengkeh adalah salah satu tanaman yang dapat dimanfaatkan sebagai antibakteri. Bagian tanaman yang digunakan untuk ramuan tradisional adalah kuncup bunga (Maryani dan Suharmiati, 2004).

Beberapa penelitian tentang bunga cengkeh telah dilakukan untuk mengetahui potensi antibakteri bunga cengkeh. Salah satu metode yang digunakan adalah difusi, yaitu metode dengan mengukur diameter zona hambatan untuk mengetahui kekuatan hambatan obat terhadap organisme uji (Jawetz dkk., 2005). Hasil penelitian Maidment *et al.* (2006) menunjukkan bahwa diameter zona hambat rata-rata ekstrak etanol bunga cengkeh terhadap *Staphylococcus albus* sebesar $4,2 \pm 1,4$ mm, *Escherichia coli* sebesar $2,8 \pm 2,0$ mm, dan *Saccharomyces cerevisiae* sebesar $1,2 \pm 0,6$ mm dengan metode *disc-diffusion*. Adwan dan Mhanna (2008) mengungkapkan bahwa efikasi antimikroba dapat ditingkatkan dengan cara mengkombinasikannya dengan ekstrak tanaman. Kombinasi ekstrak *Syzygium aromaticum* (kuncup bunga) dengan enrofloksasin mempunyai *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. Hasil penelitian

Ahmed *et al.* (2010) menunjukkan bahwa kombinasi ekstrak batang *Salvadora persica* dengan tetrasiklin memiliki aktivitas antibakteri terhadap *Staphylococcus aureus* dengan efek yang sinergis. Diameter zona hambat yang dihasilkan untuk tetrasiklin sebesar 23 mm, ekstrak batang *Salvadora persica* sebesar 18 mm dan kombinasi keduanya sebesar 31,5 mm.

Berdasarkan penelitian tersebut, bunga cengkeh dan siprofloksasin mempunyai aktivitas antibakteri terhadap *Escherichia coli*, maka dilakukan penelitian tentang aktivitas antibakteri kombinasi ekstrak etanol bunga cengkeh (*Syzygium aromaticum* (L.) Merr. & Perry) dan siprofloksasin terhadap *Escherichia coli* dan *Escherichia coli* multiresisten.

B. Perumusan Masalah

Berdasarkan latar belakang di atas, dapat dirumuskan beberapa permasalahan sebagai berikut:

1. Apakah kombinasi ekstrak etanol bunga cengkeh (*Syzygium aromaticum* (L.) Merr. & Perry) dan antibiotik siprofloksasin mempunyai aktivitas antibakteri terhadap *Escherichia coli* dan *Escherichia coli* multiresisten?
2. Apakah kombinasi ekstrak etanol bunga cengkeh (*Syzygium aromaticum* (L.) Merr. & Perry) dan antibiotik siprofloksasin mempunyai efek sinergis terhadap *Escherichia coli* dan *Escherichia coli* multiresisten?

C. Tujuan Penelitian

Penelitian ini bertujuan untuk:

1. Mengetahui aktivitas antibakteri kombinasi ekstrak etanol bunga cengkeh (*Syzygium aromaticum* (L.) Merr. & Perry) dan antibiotik siprofloksasin terhadap *Escherichia coli* dan *Escherichia coli* multiresisten.
2. Mengetahui efek kombinasi ekstrak etanol bunga cengkeh (*Syzygium aromaticum* (L.) Merr. & Perry) dan antibiotik siprofloksasin terhadap *Escherichia coli* dan *Escherichia coli* multiresisten.

D. Tinjauan Pustaka

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

a. Sistematika

Klasifikasi tanaman cengkeh dalam sistematika tumbuhan sebagai berikut :

Divisi	: Magnoliophyta
Kelas	: Magnoliopsida
Sub kelas	: Rosidae
Bangsa/ordo	: Myrtales
Famili/suku	: Myrtaceae
Spesies	: <i>Syzygium aromaticum</i> (L.) Merr. & Perry

(Syamsudin dan Hutapea, 1991)

b. Nama Daerah Tanaman Cengkeh

Tanaman cengkeh mempunyai nama yang berbeda-beda pada masing-masing daerah. Misalnya, bunga lawang, singke, bunga lasang, cengkeh, cengkih (Sumatera); cengkeh, cengke (Jawa); cengkeh, wunga lawang, cengke, singke, pelasenge, sengke (Nusa Tenggara); bang rawan, single, bulangawang, hungolawa (Sulawesi); dan bunglawa, buwalawa, gomede (Maluku) (Maryati dan Suharmiati, 2004).

c. Kandungan Kimia

Kandungan zat-zat pada kuncup-kuncup bunga ataupun bunganya yaitu:

- 1) Minyak atsiri sekitar 16% sampai 20% yang mengandung pula eugenol sekitar 80% sampai 82%, asetilegenol, kariofilin, furfural, metal amil keton, dan vanilin.
- 2) Kariofilen yaitu zat serupa damar sekitar 6%
- 3) Zat penyamak sekitar 17%, gom sekitar 13%, serat 28%, dan air sekitar 18% (Kartasapoetra, 2004).

d. Khasiat

Minyak atsiri bersifat sebagai antibakteri dan banyak digunakan sebagai pereda rasa sakit gigi serta penggunaan untuk inflamasi mukosa membran mulut, kerongkongan, atau tenggorokan. Pada pengobatan sakit gigi, biasanya cengkeh

digunakan sebagai pereda rasa sakit yang topikal. Cengkeh berkhasiat menghilangkan rasa sakit (analgesik) terutama sakit gigi, memberi aroma (korigen odoris), menghambat pertumbuhan bakteri (bakteriostatik), dan mengobati kejang perut (Maryani dan Suharmiati, 2004). Pada umumnya, tanaman cengkeh yang diproduksi adalah minyak cengkehnya, karena mengandung bahan aktif yang digunakan sebagai antioksidan, antifungi, antiviral, antimikrobia, antidiabetes, dan antiinflamasi (Milind and Deepa, 2011).

2. *Escherichia coli*

Bakteri adalah sel prokariotik yang khas dan uniseluler. Sel berisi massa sitoplasma dan inti yang tidak memiliki membran inti (Pelczar dan Chan, 2007). Bakteri bertumbuh berarti jumlah bakteri tersebut bertambah dan berakumulasi sebagai koloni yang merupakan populasi yang terdiri atas miliaran sel. Koloni bakteri dapat dilihat dengan mata telanjang tanpa bantuan mikroskop (Radji, 2011). Bakteri *Escherichia coli* bersifat sensitif terhadap ekstrak etanol *Syzygium aromaticum* (Khan *et al.*, 2009).

a. Sitematika

Sistematika dari *Escherichia coli* adalah sebagai berikut :

Kingdom : Prokaryotae
 Divisi : Gracilicutes
 Klass : Scotobacteria
 Ordo : Eubacteriales
 Famili : Enterobacteriaceae
 Genus : *Escherichia*
 Spesies : *Escherichia coli*

(Jawetz dkk., 2001)

b. Morfologi

Escherichia coli termasuk dalam famili *Enterobacteriaceae*. Bakteri ini merupakan bakteri Gram-negatif, berbentuk batang pendek (kokobasil), mempunyai flagel, berukuran 0,4-0,7 μm x 1,4 μm dan mempunyai simpai.

Escherichia coli tumbuh dengan baik di hampir semua media perbenihan, dapat meragi laktosa, dan dapat bersifat mikroaerofilik (Radji, 2011).

c. Habitat dan kondisi pertumbuhan

Escherichia coli dapat tumbuh pada berbagai kondisi. Pada umumnya, *Escherichia coli* hidup di dalam saluran pencernaan manusia sebagai flora normal. *Escherichia coli* seperti Gram negatif lainnya dapat mensintesis semua asam amino yang dibutuhkan (Jawetz dkk., 2005).

d. Patogenesis

Beberapa galur *Escherichia coli* menjadi penyebab infeksi pada manusia, seperti infeksi pada saluran kemih, infeksi meningitis pada neonatus, dan infeksi intestin (gastroenteritis). Infeksi *Escherichia coli* sering kali berupa diare yang disertai darah, kejang perut, demam, dan terkadang dapat menyebabkan gangguan pada ginjal. Infeksi *Escherichia coli* pada beberapa penderita, anak-anak di bawah 5 tahun, dan orang tua dapat menimbulkan komplikasi yang disebut dengan sindrom uremik hemolitik. Sekitar 2-7% infeksi *Escherichia coli* menimbulkan komplikasi (Radji, 2011).

3. Antibiotik

Antibiotik adalah suatu senyawa yang dihasilkan oleh mikroorganisme yang pada konsentrasi rendah dapat memusnahkan atau menghambat pertumbuhan mikroorganisme lain. Prinsip penetapan kadar antibiotik dalam sediaan obat adalah membandingkan dosis larutan sediaan uji terhadap dosis larutan baku pembanding yang menghasilkan derajat hambatan yang sama pada mikroorganisme uji (Radji, 2011).

Salah satu antibiotik yang digunakan untuk menghambat pertumbuhan bakteri adalah siprofloksasin yang merupakan golongan kuinolon yang bekerja melalui hambatan sintesis asam nukleat. Siprofloksasin mempunyai substituen 6-fluoro yang sangat memperkuat potensi antibakteri melawan organisme Gram positif dan terutama Gram negatif, termasuk *E. coli*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Salmonella*, dan *Campylobacter*. Siprofloksasin diabsorpsi dengan baik secara oral dan dapat diberikan secara intravena. Siprofloksasin dieliminasi oleh ginjal

dan sebagian besar dieliminasi dalam bentuk yang tidak berubah. Efek samping jarang terjadi, tetapi meliputi mual, muntah, ruam-ruam, pusing dan sakit kepala. Konvulsi dapat terjadi karena kuinolon merupakan antagonis asam γ -aminobutirat (GABA) (Neal, 2005). Siprofloksasin (*Cyrocine*) 250 mg dan 500 mg tablet mempunyai potensi yang sama dengan siprofloksasin murni dengan standar disk siprofloksasin sebesar 5 μ g (Mughal *et al.*, 2009).

4. Resistensi terhadap antimikrobia

Ada beberapa perbedaan mekanisme resistensi pada mikroorganisme terhadap obat:

- a. Mikroorganisme menghasilkan enzim dan merusak obat yang aktif. Bakteri Gram negatif resisten terhadap kloramfenikol jika bakteri Gram negatif menghasilkan asetilase kloramfenikol (*chloramphenicol acetylase*).
- b. Mikroorganisme merubah permeabilitasnya terhadap obat. Resistensi terhadap amikasin dan aminoglikosida lain mungkin tergantung rendahnya permeabilitas terhadap obat, karena perubahan membran sebelah luar yang menghalangi transpor aktif ke dalam sel.
- c. Mikroorganisme mengubah struktur target untuk obat. Resistensi terhadap beberapa penisilin dan sefalosporin merupakan akibat berubah atau hilangnya *Penicillin Binding Protein* (PBP). Resistensi penisilin dan *Streptococcus pneumoniae* dan *enterococcus* adalah akibat perubahan PBP.
- d. Mikroorganisme mengembangkan jalur metabolisme baru yang menghindari jalur yang biasa dihambat oleh obat.

Misalnya, beberapa bakteri yang resisten terhadap sulfonamid tidak membutuhkan asam *p*-aminobenzoat (PABA) ekstraseluler tapi seperti sel mamalia, dapat menggunakan asam folat.

- e. Mikroorganisme dapat mengembangkan enzim baru yang masih dapat melakukan fungsi metaboliknya tetapi sedikit dipengaruhi oleh obat.

Misalnya, penghambatan enzim dihidrofolat reduktase pada bakteri yang resisten terhadap trimetoprim lebih kecil daripada bakteri yang peka terhadap trimetoprim (Jawetz dkk., 2001).

E. Landasan Teori

Cengkeh mengandung minyak atsiri, kariofilen, dan zat penyamak. Minyak atsiri pada cengkeh berhasiat sebagai antibakteri (Kartasapoetra, 2004). Kim *et al.* (2011) melaporkan aktivitas antibakteri ekstrak cengkeh (*Syzygium aromaticum*) terhadap *Escherichia coli* O157:H7 dengan tiga konsentrasi yaitu sebesar 1%, 5%, dan 10% menggunakan metode difusi. Pada konsentrasi 1% didapatkan hasil yang tidak signifikan, sedangkan pada konsentrasi 5% dan 10% didapatkan hasil yang signifikan dengan diameter zona hambat sebesar $> 8,0$ mm terhadap *Escherichia coli* O157:H7 dengan diameter disk 8 mm. Hasil penelitian Maidment *et al.* (2006) menunjukkan bahwa ekstrak etanol bunga cengkeh mempunyai aktivitas antibakteri terhadap *Staphylococcus albus* (MIC $31,3 \mu\text{g cm}^{-3}$), *Escherichia coli* (MIC $7,8 \mu\text{g cm}^{-3}$), dan *Saccharomyces cerevisiae* (MIC $15,6 \mu\text{g cm}^{-3}$).

Khan *et al.* (2009) mengungkapkan aktivitas antimikroba ekstrak tanaman herbal terhadap bakteri dan fungi. Salah satunya yaitu ekstrak etanol *Syzygium aromaticum* didapatkan diameter zona hambat sebesar 16-25 mm terhadap *E. coli*. Sedangkan diameter zona hambat antibiotik siprofloksasin terhadap *E. coli* [ATCC # 25922] sebesar ± 35 mm (Mughal *et al.*, 2009). Ahmed *et al.* (2010) mengungkapkan efikasi antibakteri kombinasi antibiotik dan ekstrak batang dan daun salvadora terhadap *Staphylococcus aureus*. Hasil dari penelitian ini ditunjukkan dengan didapatkannya zona hambat tetrasiklin tunggal sebesar 23 mm, ekstrak batang salvadora sebesar 18 mm, ekstrak daun salvadora sebesar 10, 5 mm, kombinasi tetrasiklin dan ekstrak batang salvadora sebesar 31,5 mm, dan kombinasi tetrasiklin dan ekstrak daun salvadora sebesar 30 mm. Kombinasi tersebut mempunyai efek sinergis.

F. Hipotesis

Kombinasi ekstrak etanol bunga cengkeh (*Syzygium aromaticum* (L.) Merr. & Perry) dan siprofloksasin mempunyai aktivitas antibakteri dengan efek yang sinergis terhadap bakteri *Escherichia coli* dan *Escherichia coli* multiresisten.