

BAB I

PENDAHULUAN

A. Latar Belakang Masalah

Indonesia merupakan negara tropis, dengan penyakit utama dan penyebab kematian terbesar adalah penyakit infeksi, sehingga penggunaan antibakteri atau antiinfeksi masih paling dominan dalam pelayanan kesehatan (Priyanto, 2008). Salah satu mikroorganisme utama penyebab terjadinya beberapa penyakit infeksi adalah bakteri. Bakteri dapat menimbulkan infeksi dengan cara masuk ke dalam tubuh, bertahan hidup, berlipat ganda dan mengganggu fungsi normal sel (Parker, 2009). Di antara bakteri yang dapat menyebabkan infeksi adalah *Shigella sonnei* dan *Eschericia coli* (Jawetz *et al.*, 2005). *S. sonnei* merupakan bakteri gram negatif dan menjadi penyebab infeksi Shigella sekitar 65-75% (Schrijver *et al.*, 2011), menginfeksi saluran cerna dan menjadi penyebab umum diare (Drews *et al.*, 2010). Sedangkan *E. coli* dapat menyebabkan penyakit seperti diare, infeksi saluran kemih, pneumonia, meningitis pada bayi yang baru lahir dan infeksi luka (Jawetz *et al.*, 2005). Oleh karena itu, penggunaan antibiotik sangat diperlukan untuk mengatasi masalah infeksi tersebut.

Bakteri penyebab timbulnya infeksi dapat bersifat resisten terhadap antibiotik, sehingga perlu adanya kombinasi antibiotik yang diharapkan mampu menghambat atau membunuh bakteri lebih poten dan efek sampingnya rendah. Selain itu, juga dapat digunakan untuk menurunkan dosis antibiotik pertama untuk menghindari toksisitas, tetapi dengan daya kerja antibiotik yang sama. Kombinasi antibakteri merupakan dua antibakteri yang digunakan secara bersama-sama dan dapat saling mempengaruhi kerja dari masing-masing antibakteri. Ibezim *et al.* (2006) menunjukkan bahwa hasil kombinasi antibiotik siprofloksasin dengan ekstrak *Kola nitida* memberikan peningkatan potensi antibakteri terhadap *Escherichia coli*. Penelitian yang dilakukan oleh Adwan dan Mhanna (2008) dengan melakukan uji kombinasi ekstrak air *Psidium guajava* dan enrofloksasin terhadap *Methicillin Sensitive Staphylococcus aureus* (MSSA) dan *Methicillin Resistant Staphylococcus aureus* (MRSA) dengan metode mikrodilusi

menunjukkan MIC pada MSSA sebesar $< 6 \times 10^{-3}$ mg/L, dan MIC pada MRSA sebesar $< 6,1 \times 10^{-3}$ mg/L.

Salah satu tanaman yang telah diteliti sebagai antimikroba adalah jambu monyet (*Anacardium occidentale* L.). Tanaman ini termasuk dalam keluarga Anacardiaceae yang secara empiris mempunyai banyak khasiat di antaranya antiradang, sariawan, antitumor, rematik (Dalimartha, 2000), penyakit kulit dan luka bakar (Sudarsono *et al.*, 2002). Ayepola & Ishola (2009) menyatakan bahwa daun jambu monyet mengandung asam anakardat, saponin, terpenin, alkaloid, flavonoid dan fenol. Ekstrak etanol daun jambu monyet mengandung senyawa polifenol yang bersifat antimikroba (Agedah *et al.*, 2010). Dahake *et al.* (2009) membuktikan bahwa ekstrak etanol 70% daun jambu monyet yang berasal dari India yang diuji dengan metode difusi mempunyai aktivitas antibakteri terhadap *Staphylococcus aureus*, *Bacillus subtilis*, *Pseudomonas aeruginosa* dan *Escherichia coli*. Penelitian Omojasola dan Awe (2004) menunjukkan bahwa ekstrak etanol daun jambu monyet yang berasal dari Nigeria yang diuji dengan metode difusi mempunyai aktivitas antibakteri terhadap *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Shigella dysenteriae* dan *Salmonella typhimurium*. Penelitian lain juga menunjukkan bahwa ekstrak aseton biji jambu monyet mempunyai potensi sebagai antimikroba dan mampu melawan *Methicillin Resistant Staphylococcus aureus* (MRSA) dalam konsentrasi yang kecil (Parasa *et al.*, 2011).

Berdasarkan penelitian–penelitian tersebut, telah dilakukan uji aktivitas antibakteri kombinasi ekstrak etanol daun jambu monyet dan siprofloksasin terhadap bakteri *Shigella sonnei* dan *Escherichia coli*. Kombinasi ekstrak etanol daun jambu monyet dan siprofloksasin diharapkan memiliki aktivitas yang lebih baik dibandingkan aktivitas tunggal siprofloksasin atau ekstrak etanol daun jambu monyet terhadap *S. sonnei* dan *E. coli*. Hasil penelitian ini diharapkan dapat memberikan sumbangan bagi ilmu pengetahuan dan masyarakat luas, sehingga dapat dikembangkan pemanfaatan obat tradisional khususnya daun jambu monyet sebagai antibakteri.

B. Perumusan Masalah

Berdasarkan latar belakang yang telah dijelaskan, maka dapat dirumuskan permasalahan, yaitu :

1. Apakah kombinasi ekstrak etanol daun jambu monyet dan siprofloksasin memiliki aktivitas antibakteri terhadap *Shigella sonnei* dan *Escherichia coli* ?
2. Apakah kombinasi ekstrak etanol daun jambu monyet dan siprofloksasin memiliki efek sinergis terhadap *Shigella sonnei* dan *Escherichia coli* ?

C. Tujuan Penelitian

Berdasarkan latar belakang dan perumusan masalah maka tujuan dari penelitian ini adalah:

1. Mengetahui aktivitas antibakteri kombinasi ekstrak etanol daun jambu monyet dan siprofloksasin terhadap *Shigella sonnei* dan *Escherichia coli*.
2. Mengetahui efek kombinasi ekstrak etanol daun jambu monyet dan siprofloksasin terhadap *Shigella sonnei* dan *Escherichia coli*.

D. Tinjauan Pustaka

1. Tanaman jambu monyet (*Anacardium occidentale* L.)

a. Klasifikasi

Tanaman jambu monyet diklasifikasikan sebagai berikut:

Kerajaan	: Plantae
Divisi	: Spermatophyta
Sub divisi	: Angiospermeae
Kelas	: Dicotyledoneae
Bangsa	: Sapindales
Suku	: Anacardiaceae
Marga	: Anacardium
Jenis	: <i>Anacardium occidentale</i> L. (Muljohardjo, 1990).

b. Deskripsi tanaman

Tanaman jambu monyet adalah pohon berukuran sedang, menyebar, cemara, banyak bercabang, tumbuh hingga ketinggian 12 m. Tumbuh di daerah

laterit, serak, daerah berpasir pantai. Akarnya tunggal mencapai 15 m dan bercabang banyak. Daun bulat pada ujungnya, ukurannya berkisar 8-15 cm, dengan tangkai daun pendek, hijau pucat atau kemerahan ketika muda dan hijau gelap ketika dewasa (Orwa *et al.*, 2009).

c. Khasiat

Pada berbagai penelitian, tanaman jambu monyet dinyatakan mempunyai banyak khasiat untuk pengobatan. Ayepola & Ishola (2009) menyatakan bahwa daun jambu monyet mengandung asam anakardat, saponin, terpenin, alkaloid, flavonoid dan fenol. Pada penelitian yang dilakukan oleh Abulude *et al.* (2009) menyebutkan bahwa batang dan daunnya memiliki khasiat sebagai antimikroba, selain itu daun jambu monyet juga memiliki aktivitas sebagai antioksidan (Doss dan Thangavel, 2011), ruam pada kulit, cacar monyet, penyakit kulit, antiradang, tekanan darah tinggi, antidiabetik, sariawan dan rematik (Dalimartha, 2000). Daun jambu monyet mempunyai khasiat antibakteri dan antijamur. Bijinya mengandung banyak senyawa fenolik diantaranya asam anakardat yang mempunyai aktivitas sebagai moluskisida, antitumor, antibiotika dan inhibitor enzim tirosinase (Budiati, 2003). Buahnya dapat digunakan sebagai obat penyakit kulit, menghilangkan rasa mual, obat kumur dan obat guruh pada sakit angina, sedangkan kulit batangnya digunakan sebagai obat kumur pada sariawan (Sudarsono *et al.*, 2002). Sedangkan Arekemase *et al.* (2011) membuktikan bahwa ekstrak etanol dan air dari kayu dan daun jambu monyet (*Anacardium occidentale* L.) memiliki aktivitas antimikroba terhadap *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Shigella dysenteriae*, *Salmonella typhi* dan *Staphylococcus aureus*.

d. Kandungan Kimia

Daun dan batang jambu monyet mempunyai kandungan tannin, glikosida, saponin, resin, flavonoid dan alkaloid. Daun dan batang jambu monyet ini paling banyak memiliki kandungan tersebut dibandingkan dengan bagian lain dari tanaman jambu monyet (Abulude *et al.*, 2009). Daun jambu monyet juga mengandung fenol (Sulistiyawati dan Mulyati, 2009), flavanolol, kardol, metal kardol dan asam anakardiol (Dalimartha, 2000). Kulit biji jambu monyet mengandung asam anakardat, kardol, metilkardol dan kardanol (Budiati, 2003).

Buah dari tanaman jambu monyet mengandung flavonoid, tannin, triterpenoid dan komponen fenol (Aiswarya *et al.*, 2011). Penelitian lain yang dilakukan oleh Kannan *et al.* (2009) diketahui bahwa ekstrak etanol biji jambu monyet mampu menghambat aktivitas *Aspergillus flavus*, *Fusarium sp*, *Aspergillus fumigatus* dan *Curvalaria sp*. Analisis fitokimia yang dilakukan pada biji jambu monyet mengandung beberapa metabolit sekunder seperti tanin, triterpenoid, alkaloid, flavonoid, fenol, steroid, glikosida dan minyak atsiri.

2. *Shigella sonnei*

a. Klasifikasi

Klasifikasi dari *Shigella sonnei* sebagai berikut:

Kerajaan	: Bacteria
Kelas	: Gamma proteobacteria
Bangsa	: Enterobacteriales
Suku	: Enterobacteriaceae
Marga	: Shigella
Jenis	: <i>Shigella sonnei</i> (NCBI, 2012)

b. Ciri khas *S. sonnei*

Shigella sonnei adalah bakteri berbentuk batang, gram negatif aerob, bersifat nonmotil, tidak menghasilkan gas (Jawetz *et al.*, 2005), indol negatif (Spicer, 2000). Semua *Shigella* memfermentasi glukosa. Perbedaan *Shigella sonnei* dengan spesies *Shigella* yang lain yaitu *Shigella sonnei* memfermentasi laktosa (Jawetz *et al.*, 2005). Membran luar ini terdiri atas lipoprotein, fosfolipida dan lipopolisakarida. Spesies *Shigella* menghasilkan enterotoksin yang disebut racun Shiga. Racun ini bersifat neurotoksik, efek sitotoksik dan enterotoksik pada inang yang terinfeksi (Niyogi, 2005).

c. Penyakit yang ditimbulkan

Shigella sonnei menginfeksi saluran cerna (Radji, 2011) dan menjadi penyebab infeksi *Shigella* sekitar 65-75% (Schrijver *et al.*, 2011). Bakteri ini menjadi penyebab umum diare (Drews *et al.*, 2010). Selain itu dapat menyebar melalui sistemik yang menyebabkan meningitis atau septisemia (Chapel *et al.*,

2005). *Shigella* dapat mencemari makanan basah, susu, kacang-kacangan, kentang, tuna, udang, kalkun buah dan sayuran (Radji, 2011). Bakteri *Shigella* berkembang biak dalam epitel sel kolon, menyebabkan kematian sel dan membunuh sel-sel epitel yang berdekatan, menyebabkan mukosa radang dan berdarah (Niyogi, 2005).

3. *Escherichia coli*

a. Klasifikasi

Klasifikasi dari *Escherichia coli* sebagai berikut:

Divisi : Proteobacteria

Kelas : Gammaproteobacteria

Bangsa : Enterobacteriales

Suku : Enterobacteriaceae

Marga : *Escherichia*

Spesies : *Escherichia coli* (Jawetz *et al.*, 2005)

b. Morfologi dan Identifikasi

Escherichia coli adalah bakteri gram negatif, berbentuk batang pendek, berderet seperti rantai. *Escherichia coli* dapat memfermentasi glukosa dan laktosa membentuk asam dan tidak menghasilkan H₂S. *Escherichia coli* dapat tumbuh pada media agar darah. *Escherichia coli* dapat merombak karbohidrat dan asam lemak menjadi asam dan gas karbohidrat dan hidrogen (Jawetz *et al.*, 2005).

c. Penyebab yang ditimbulkan

Escherichia coli banyak ditemukan di dalam usus besar manusia sebagai flora normal, tetapi bila kesehatan menurun, bakteri ini dapat bersifat patogen terutama akibat toksin yang dihasilkan *Escherichia coli*. Umumnya tidak menyebabkan penyakit bila masih berada dalam usus, tetapi dapat menyebabkan penyakit pada saluran kencing, paru, saluran empedu dan saluran otak. *Escherichia coli* dapat menyebabkan penyakit seperti diare, infeksi saluran kemih, pneumonia, meningitis pada bayi yang baru lahir dan infeksi luka (Jawetz *et al.*, 2005).

4. Antibiotik

Antibiotik adalah komponen kimia yang diproduksi secara biologis oleh tumbuhan atau mikroorganisme, biasanya fungi yang mempunyai sifat bakteriostatik atau bakterisidal (Priyanto, 2008). Berdasarkan mekanisme kerjanya dalam menghambat pertumbuhan mikroorganisme, antibiotik digolongkan menjadi:

a. Antibiotik yang dapat menghambat sintesis dinding sel

Dinding sel bakteri sangat penting untuk mempertahankan struktur sel bakteri. Oleh karena itu, zat yang dapat merusak dinding sel akan melisiskan dinding sel, sehingga dapat mempengaruhi bentuk dan struktur sel, yang pada akhirnya dapat membunuh sel bakteri tersebut.

b. Antibiotik yang dapat mengganggu atau merusak membran sel

Membran sel berfungsi sebagai tempat berlangsungnya respirasi aktivitas biosintesis dalam sel. Beberapa jenis antibiotik dapat mengganggu membran sel sehingga mempengaruhi kehidupan sel bakteri.

c. Antibiotik yang mengganggu biosintesis asam nukleat

Proses replikasi DNA di dalam sel merupakan siklus yang sangat penting bagi kehidupan sel, beberapa jenis antibiotik dapat mengganggu metabolisme asam nukleat tersebut, sehingga mempengaruhi seluruh fase pertumbuhan sel bakteri. Antibiotik yang termasuk dalam golongan ini antara lain asam nalidiksat dan golongan kuinolon.

d. Antibiotik yang menghambat sintesis protein

Sintesis protein merupakan salah satu rangkaian proses yang terdiri atas proses transkripsi (yaitu DNA ditranskripsi menjadi mRNA) dan proses translasi (yaitu mRNA ditranslasi menjadi protein) antibiotik yang dapat menghambat proses-proses tersebut akan menghambat sintesis protein (Radji, 2010).

Penggunaan antibiotik yang kurang tepat akan menghantarkan munculnya mikroorganisme yang resisten, tidak hanya mikroba sebagai target antibiotik, tetapi juga mikroorganisme lain yang memiliki habitat yang sama dengan

mikroorganisme target (Suharti, 2004). Berikut ini adalah alasan kemungkinan menggunakan dua atau lebih antibiotik secara simultan antara lain :

- 1) Untuk memberikan pengobatan yang tepat bagi pasien sakit infeksi mikrobial yang parah.
- 2) Sebagai pengobatan alternatif untuk bakteri yang resisten pada antibiotik tertentu.
- 3) Untuk mengobati infeksi campuran.
- 4) Untuk mencapai atau memberikan efek bakterisidal.

Dalam penggunaan kombinasi antibiotik, ada beberapa efek yang ditimbulkan antara lain :

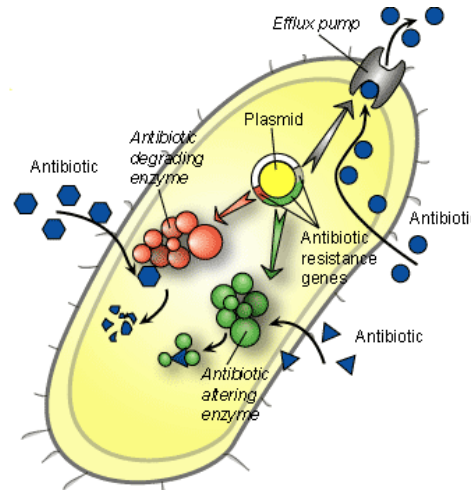
- 1) Indiferen yaitu aksi gabungan tidak lebih baik daripada jika digunakan secara tunggal.
- 2) Adisi yaitu aksi kombinasi ekuivalen terhadap jumlah aksi pada penggunaan tunggal.
- 3) Sinergisme yaitu aksi kombinasi lebih besar daripada penggunaan tunggal.
- 4) Antagonisme yaitu antibiotik kedua memiliki efek berlawanan terhadap antibiotik pertama. Efek ini sangat jarang terjadi, namun bila memang terjadi antagonisme dapat diatasi dengan cara memberikan perbandingan dosis pemberian antara antibiotik pertama dan kedua (Jawetz *et al.*, 2005).

5. Sipprofloksasin

Siprofloksasin merupakan derivat siklopropil dari kelompok florokuinolon yang berkhasiat lebih luas dari pada nalidiksilat dan pipemidat, juga menghasilkan kadar darah atau jaringan plasma $t_{1/2}$ yang lebih tinggi. Penggunaan sistemisnya lebih luas dan meliputi infeksi saluran kemih berkomplikasi, infeksi saluran nafas bila disebabkan oleh *Pseudomonas aeruginosa*, infeksi saluran cerna, jaringan lunak, kulit dan gonore (Tjay dan Rahardja, 2007). Sipprofloksasin terutama aktif terhadap kuman Gram negatif termasuk *Escherichia coli*, *Salmonella*, *Shigella*, *Kampilobacter*, *Neisseria*, dan *Pseudomonas* (Jawetz *et al.*, 2005).

Siprofloksasin bersifat bakterisid, terutama aktif terhadap bakteri gram negatif dan memiliki aktivitas lemah terhadap gram positif. Siprofloksasin bekerja sebagai antibakteri dengan cara menyekat sintesis DNA bakteri dengan menghambat topoisomerase II bakteri (*DNA gyrase*) dan topoisomerase IV bakteri (Ibezim *et al.*, 2006). Penghambatan *DNA gyrase* tersebut mencegah relaksasi *supercoiled* DNA secara positif yang dibutuhkan untuk transkripsi dan replikasi normal. Penghambatan topoisomerase IV berhubungan dengan pemisahan DNA kromosom yang direplikasi ke dalam sel-sel anak selama masa pembelahan sel (Katzung, 2004).

Pada saat ini banyak terjadi resistensi terhadap siprofloksasin, mekanisme resisten tersebut antara lain disebabkan karena : mutasi kromosom yang menyebabkan penurunan afinitas terhadap *DNA gyrase* dan topoisomerasi IV; dan mutasi pada target obat, biasanya terjadi melalui perubahan asam amino pada enzim target primer, mutasi tersebutlah yang menyebabkan enzim topoisomerasi II & topoisomerasi IV tidak bisa dihambat oleh siprofloksasin (Pratiwi, 2008).



Gambar 1. Mekanisme resistensi bakteri terhadap antibiotik (Harniza, 2009)

E. Landasan Teori

Berbagai penelitian telah membuktikan secara ilmiah aktivitas antibakteri dari daun jambu monyet. Penelitian Dahake *et al.* (2009) membuktikan bahwa ekstrak etanol daun jambu monyet mempunyai potensi antibakteri lebih besar

dibandingkan ekstrak petroleum eter daun jambu monyet. Ekstrak etanol daun jambu monyet mempunyai zona hambat sebesar 20 mm terhadap *Staphylococcus aureus* dan 19 mm terhadap *Bacillus subtilis*. Sedangkan ekstrak petroleum eter daun jambu monyet hanya efektif melawan *Escherichia coli* dengan zona hambat 16 mm. Selain itu, ekstrak etanol dan petroleum eter daun jambu monyet mempunyai aktivitas sebagai antifungi. Hasil penelitian Pereira *et al.* (2006) menunjukkan bahwa kedua ekstrak baik dari batang maupun daun jambu monyet, memiliki aktivitas yang baik terhadap *Escherichia coli* dan *Pseudomonas aeruginosa*. Pengujian aktivitas antibakteri ekstrak etanol daun jambu monyet terhadap beberapa bakteri telah dilakukan sebelumnya. Penelitian Omojasola dan Awe, (2004) membuktikan adanya aktivitas antibakteri ekstrak etanol daun jambu monyet yang berasal dari Nigeria dengan menggunakan metode dilusi padat pada bakteri *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Shigella dysenteriae*, dan *Salmonella typhimurium*. Aiswarya *et al.*, (2011) menunjukkan ekstrak air buah jambu monyet mempunyai aktivitas antibakteri terhadap *Bacillus cereus* dan *Klebsiella pneumonia*. Minimum inhibitory concentration (MIC) yang dihasilkan dari uji *Bacillus cereus* adalah 0,08 mg/mL dan 0,09 mg/mL untuk *Klebsiella pneumonia*. Sedangkan, ekstrak etanol buah jambu monyet memiliki MIC pada bakteri *Bacillus cereus* sebesar 0,06 mg/mL dan *Klebsiella pneumonia* sebesar 0,08 mg/mL. Analisis fitokimia yang dilakukan menunjukkan, ekstrak tersebut mengandung flavonoid, tanin, triterpenoid, senyawa fenolik dan senyawa lain yang mempunyai aktivitas sebagai antimikroba. Hasil penelitian Parasa *et al.* (2011) menunjukkan bahwa ekstrak aseton biji jambu monyet mempunyai potensi sebagai antimikroba. Ekstrak tersebut mampu melawan *Methicillin Resistant Staphylococcus aureus* (MRSA) dalam konsentrasi yang kecil. Arekemase *et al.* (2011) menyatakan bahwa dasar skrining ekstrak etanol dan air dari kayu dan daun jambu monyet (*Anacardium occidentale L.*) memiliki aktivitas antimikroba terhadap *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Shigella dysenteriae*, *Salmonella typhi* dan *Staphylococcus aureus*, serta menunjukkan bahwa ekstrak etanol lebih efektif dibandingkan ekstrak air. Konsentrasi Hambat Minimum berkisar antara 0,05 g/mL sampai 0,2 g/mL.

Siprofloksasin merupakan antibiotik golongan floroquinolon, yang dapat digunakan dengan cara kombinasi. Penelitian Adwan dan Mhanna (2008) melakukan uji kombinasi ekstrak air *Psidium guajava* dan enrofloksasin terhadap *Methicillin Sensitive Staphylococcus aureus* (MSSA) dan *Methicillin Resistant Staphylococcus aureus* (MRSA) dengan metode mikrodilusi menunjukkan MIC pada MSSA sebesar $< 6 \times 10^{-3}$ mg/L, dan MIC pada MRSA sebesar $< 6,1 \times 10^{-3}$ mg/L. Siprofloksasin dengan konsentrasi 20 μ L/disk dapat menghambat pertumbuhan *Escherichia coli* dengan zona hambatan sebesar 2,6 cm (Karmegam *et al.*, 2008). Ibezim *et al.* (2006) melakukan penelitian dan hasilnya menyatakan bahwa kombinasi antibiotik siprofloksasin dengan ekstrak *Kola nitida* memberikan peningkatan potensi antibakteri terhadap *Escherichia coli*. Sedangkan Malik *et al.* (2011) menjelaskan bahwa ada efek antimikroba yang sinergis antara minyak dari *Pelargonium graveolens* L. dan siprofloksasin terhadap bakteri *Klebsiella pneumoniae*, *Proteus mirabilis* dan *Staphylococcus aureus* dengan Konsentrasi Hambat Fraksional (KHM) sebesar 0,375 % *Klebsiella pneumoniae* dan *Proteus mirabilis*, sedangkan untuk *Staphylococcus aureus* sebesar 0,5 %.

F. Hipotesis

Kombinasi ekstrak etanol daun jambu monyet dan siprofloksasin memiliki aktivitas antibakteri dengan efek sinergis terhadap *Shigella sonnei* dan *Escherichia coli*.