

BAB I

PENDAHULUAN

A. Latar Belakang Masalah

Infeksi merupakan salah satu penyakit yang berpengaruh terhadap mortalitas dan mobilitas manusia. Banyak antimikroba baru yang telah ditemukan untuk mengatasi infeksi, tetapi tidak dapat mencegah resistensi bakteri. Penggunaan antibiotik secara berlebihan yang tidak sesuai dengan indikasi di rumah sakit maupun di komunitas akan berdampak terhadap aktivitas daya hambat maupun daya bunuh terhadap bakteri dan menyebabkan resistensi bakteri sehingga penggunaan antibiotik tunggalpun kurang berpotensi untuk mengatasi masalah resistensi yang terjadi (Huang *et al.*, 2015).

Bakteri yang dilaporkan resisten adalah *Staphylococcus aureus* dan *Escherichia coli*. *Staphylococcus aureus* merupakan bakteri Gram positif penyebab infeksi sistemik seperti pneumonia, osteomielitis, endokarditis, dan septikemia. Bakteri *Staphylococcus aureus* telah berkembang menjadi MRSA (*methicillin resistance Staphylococcus aureus*) karena telah resisten terhadap antibiotik β laktam seperti metisilin, sefotaksim, dan oksasilin (Kim *et al.*, 2015). *S. aureus* memiliki persentase resistensi terhadap sefadroksil sebesar 65,38% (Kumar *et al.*, 2013). *Escherichia coli* adalah bakteri Gram negatif yang memiliki persentase terbesar penyebab infeksi saluran kemih di masyarakat (Dipiro *et al.* 2009). *Escherichia coli* juga menyebabkan infeksi seperti gastroenteritis, meningitis dan peritonitis (Baum dan Marre, 2005). Bakteri *E. coli* memiliki resistensi sebesar 88,52% terhadap antibiotik sefadroksil (Kumar *et al.*, 2013). Masalah resistensi yang terjadi pada penggunaan antibiotik secara berlebihan dapat diatasi dengan kombinasi antibakteri karena dengan penggunaan antibiotik tunggal aktivitasnya kurang bisa menghambat dan membunuh bakteri yang telah resisten (Betoni *et al.*, 2006).

Antimikroba dapat berasal dari antibiotik sintesis maupun ekstrak tanaman. Beberapa tanaman yang telah diuji dan memiliki aktivitas antibakteri terhadap

S. aureus dan *E. coli* adalah ekstrak etanol kulit biji jambu mete dan daun jambu mete (*Anacardium occidentale* L.) (Doss dan Thangavel, 2011), daun kemangi (*Ocimum sanctum* L.) (Subramanian, 2014), daun sirih (*Piper betle* L.) (Pradhan *et al.*, 2013), daun pepaya (*Carica papaya* L.) (Peter *et al.*, 2014), umbi bawang putih (*Allium sativum* L.) (Saravanan *et al.*, 2010), bunga cengkeh (*Syzygium aromaticum* L.) (Moorthi dan Kalpana, 2013), kayu secang (*Caesalpinia sappan* L.) (Srinivasan *et al.*, 2012), biji pala (*Myristica fragrans* Houtt) (Takikawa *et al.*, 2002), dan rimpang lengkuas (*Languas galanga* L.) (Oonmetta-aree *et al.*, 2006). Kombinasi sefadroksil dengan ekstrak tanaman obat diharapkan dapat meningkatkan aktivitas antibakteri pada sefadroksil terhadap bakteri *Staphylococcus aureus* dan *Escherichia coli* resisten dibandingkan sefadroksil tunggal.

B. Rumusan Masalah

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

1. Apakah aktivitas antibakteri sefadroksil akan meningkat jika dikombinasikan dengan 10 ekstrak tanaman obat terhadap bakteri *Escherichia coli* resisten dan MRSA?
2. Apakah senyawa utama yang terkandung dalam ekstrak dengan aktivitas antibakteri tertinggi terhadap *E. coli* resisten dan MRSA?

C. Tujuan Penelitian

Berdasarkan latar belakang dan rumusan masalah, tujuan dari penelitian ini adalah :

1. Mengetahui aktivitas antibakteri kombinasi sefadroksil dengan 10 ekstrak tanaman obat terhadap bakteri *Escherichia coli* resisten dan MRSA.
2. Mengetahui senyawa utama yang terkandung pada ekstrak dengan aktivitas antibakteri tertinggi terhadap bakteri *Escherichia coli* resisten dan MRSA

D. Tinjauan Pustaka

1. *Escherichia coli*

Escherichia coli adalah bakteri Gram negatif yang ditemukan sebagai bakteri penyebab pneumonia, infeksi bagian kandung kemih, dan pembengkakan hati. Bakteri ini dilaporkan sebagai bakteri penyebab sebagian besar kasus infeksi. Bakteri ini dapat memproduksi β laktamase sehingga resisten terhadap beberapa golongan antibiotik seperti amoksisilin, pefloksasin, dan ofloksasin (Sotto *et al.*, 2001). *Escherichia coli* dilaporkan resisten terhadap beberapa obat seperti sefadroksil, sefotaksim, norflokasin, dan siprofloksasin (Kumar *et al.*, 2013).

2. *Staphylococcus aureus*

Staphylococcus aureus merupakan bakteri Gram positif penyebab beberapa infeksi dirumah sakit seperti infeksi sistemik yaitu pneumonia, osteomyelitis, endokarditis, dan septimia. Kim *et al.* (2015) mengatakan bahwa bakteri ini telah dilaporkan resisten terhadap antibiotik beta laktam seperti metisilin, sefotaksim, dan oksasilin. Bakteri ini berkembang menjadi bakteri yang resisten terhadap metisilin dan lebih dikenal dengan sebutan MRSA atau *methicillin resistant Staphylococcus aureus*. Kumar *et al.* (2013) menyatakan bahwa *Staphylococcus aureus* hampir resisten ke semua golongan antibiotik termasuk β laktam, aminoglikosida, fluorokuinolon, dan glikopeptida.

3. Resistensi

Resistensi bakteri terhadap antibiotik merupakan permasalahan yang serius dalam kasus infeksi karena penggunaan antibiotik tunggalpun tidak berpotensi untuk mengatasi masalah resistensi yang terjadi. Peningkatan dosis antibiotik tidak akan berpengaruh terhadap daya bunuh bakteri yang telah resisten (Huang *et al.*, 2015). Mekanisme resistensi bakteri terhadap antibiotik dapat terjadi karena beberapa hal yaitu, adanya enzim β laktamase pada bakteri yang merusak gugus β laktam pada antibiotik, adanya protein transport (*efflux pumps*) yang mencegah agen antibakteri menuju ke target kerjanya, dan adanya mutasi gen pada bakteri sehingga dinding sel bakteri tidak dapat berikatan dengan agen antibakteri (Tenover, 2006). Salah satu strategi untuk mengatasi bakteri resisten adalah dengan mengkombinasi antibiotik dengan ekstrak (Tijjani, 2013).

4. Sefadroksil

Sefadroksil adalah antibiotik golongan sefalosporin yang merupakan antibiotik β laktam berspektrum luas. Beberapa bakteri seperti *S. aureus* dan *E. coli* resisten terhadap antibiotik β laktam karena adanya enzim β laktamase pada bakteri. Sefadroksil biasa digunakan untuk terapi septikemia, pneumonia, meningitis, infeksi saluran empedu, peronitis, dan infeksi saluran urin (BPOM RI, 2009). Menurut Menteri Kesehatan Republik Indonesia (2011) sefadroksil yang merupakan golongan sefalosporin bekerja dengan menghambat sintesis dinding sel. Penelitian Kumar *et al.* (2013) menyatakan bakteri seperti *Staphylococcus*, *Streptococcus*, *Klebsiella pneumoniae*, *E. coli*, dan *Pseudomonas* memiliki persentase resisten terhadap sefadroksil sebesar 65,38% - 88,66%.

5. Tanaman obat

a. Daun jambu mete (*Anacardium occidentale* L.)

Jambu mete merupakan tanaman asli Brazil yang merupakan anggota famili Anacardiaceae. Tanaman ini biasanya digunakan untuk pengobatan diare dan disentri. Alkaloid dan tanin yang terkandung pada jambu mete berkhasiat sebagai antibakteri (Gonçalves *et al.*, 2005). Penelitian oleh Chabi *et al.* (2014) menunjukkan adanya aktivitas antibakteri oleh ekstrak daun jambu mete terhadap bakteri *S. aureus*. Penelitian oleh Dahake *et al.* (2009) menunjukkan adanya aktivitas ekstrak daun jambu mete terhadap bakteri *E. coli*.

b. Kulit biji jambu mete

Kulit biji jambu mete merupakan bagian dari jambu mete yang masih jarang digunakan. Namun, penelitian oleh Doss dan Thangavel (2011) tentang aktivitas ekstrak kulit biji jambu mete terhadap *S. aureus* dan *E. coli* menunjukkan bahwa kulit biji jambu mete mempunyai aktivitas dengan diameter zona hambat rata-rata 21 mm dan 26 mm. Isolasi dari kulit biji jambu mete menggunakan pelarut heksana : etanol (3:1) yang dilakukan oleh Simpen (2008) memberikan hasil rendemen sebesar 44,38%. Analisis isolat dengan GC-MS dan inframerah menunjukkan penyusun utama dari kulit biji jambu mete adalah asam anakardat dengan rumus molekul $C_{18}H_{23}O_3$ atau 2-hidroksi-6-(4,7,10)-hendekatrienil benzoat. Menurut Kubo *et al.* (2003) asam anakardat merupakan komponen utama

pada kulit biji jambu mete yang dengan mekanisme kerja menghambat enzim gliserol-3-fosfat dehidrogenase sehingga sintesis lipid pada dinding sel bakteri terganggu dan sel dinding bakteri pun rusak. Asam anakardat memiliki peran utama sebagai antibakteri selain kardol dan kardanol yang juga terkandung pada kulit biji jambu mete.

c. Daun kemangi (*Ocimum sanctum* L.)

Daun kemangi secara tradisional telah digunakan sebagai tanaman berkhasiat mengatasi penyakit seperti malaria, diare, disentri, penyakit kulit, arthritis, penyakit mata, gigitan serangga dan sebagainya. Rathnayaka (2013) menguji aktivitas ekstrak daun kemangi terhadap *S. aureus* dan *E. coli* hasilnya menunjukkan bahwa ekstrak tersebut dapat menghambat pertumbuhan bakteri *S. aureus* dan *E. coli* dengan zona hambat 12 - 15 mm. Ekstrak daun kemangi memiliki aktivitas sebagai antibakteri karena memiliki senyawa eugenol (1hidroksi-2-metoksi-4-allilbenzen) (Pattanayak *et al.*, 2010). Selain eugenol, ekstrak daun kemangi juga mengandung asam ursolat, sitosterol, karvakrol, karyopilen, dan metil karvikol (Kelm *et al.*, 2000).

d. Daun sirih (*Piper betle* L.)

Daun sirih merupakan tanaman yang biasa digunakan sebagai penyegar mulut. Tanaman ini biasa tumbuh di negara bagian Asia salah satunya Indonesia. Penelitian oleh Hoque *et al.* (2012) menunjukkan bahwa ekstrak etanol daun sirih memiliki aktivitas sebagai antibakteri terhadap beberapa patogen yaitu *Vibrio cholerae*, *E. coli*, *Shigella dysenteriae* dan *Staphylococcus aureus* dengan konsentrasi hambat minimum (KHM) yang berkisar antara 0,625% (b / v) hingga 0,75% (b / v). Ekstrak daun sirih memiliki senyawa sterol yang beraktivitas sebagai antibakteri pada ekstrak daun sirih (Pradhan *et al.*, 2013). Selain senyawa sterol ekstrak daun sirih memiliki senyawa eugenol, terpenoid, alkaloid, dan fenolik sebagai senyawa yang beraktivitas antibakteri (Tiwari *et al.*, 2009).

e. Daun pepaya (*Carica papaya* L.)

Pepaya (*Carica papaya* L.) telah dikenal sebagai tanaman yang memiliki nilai gizi yang tinggi. Tanaman ini juga biasa digunakan dalam pengobatan tradisional karena khasiatnya yang khas (Krishna *et al.*, 2008). Aruljothi *et al.*

(2014) meneliti ekstrak daun pepaya dan diujikan ke bakteri seperti *Escherichia coli*, *Staphylococcus aureus*, *Proteus vulgaris*, *Klebsiella pneumonia* dan *Pseudomonas aeruginosa*. Hasil penelitian tersebut menunjukkan bahwa daun pepaya dapat berefek sebagai antimikroba yang dapat menghambat pertumbuhan patogen penyebab infeksi. Diameter zona hambat yang dihasilkan oleh ekstrak daun pepaya dengan konsentrasi sebesar 75 mg/ml pada *S. aureus* dan *E. coli* adalah 10 mm dan 13 mm. Analisis GC-MS ekstrak daun pepaya menunjukkan bahwa ekstrak ini memiliki senyawa kuersetin, kaemferol, asam klorogenik, dan asam kumarik (Canini *et al.*, 2007).

f. Umbi bawang putih (*Allium sativum* L.)

Bawang putih telah dikenal sebagai tanaman obat dan makanan selama berabad-abad. Hasil penelitian Benkeblia (2004) tentang uji ekstrak bawang putih secara *in vitro* menunjukkan bahwa ekstrak bawang putih memiliki aktivitas antibakteri terhadap *Staphylococcus aureus* dengan nilai KHM 15 mg/ml-60 mg/ml. Saravanan *et al.* (2010) meneliti aktivitas ekstrak bawang putih terhadap bakteri *E. coli* dan hasilnya ekstrak bawang putih memiliki aktivitas antibakteri terhadap *E. coli* dengan zona hambat sebesar 6 mm. Ekstrak bawang putih mengandung alisin, kuersetin, sianidin, bioflavonoid, isoleusin, metionin, dan sistein (Goncagul dan Ayaz, 2010).

g. Bunga cengkeh (*Syzygium aromaticum* L.)

Cengkeh merupakan rempah-rempah yang digunakan sebagai penyedap. Bunga cengkeh dan minyak esensialnya memiliki aktivitas antimikroba dan antioksidan (Fu *et al.*, 2007). Analisis GC-MS (*Gas Chromatography Mass Spectrometry*) dari ekstrak cengkeh menunjukkan adanya senyawa eugenol asetat, karyopilen, dan eugenol yang merupakan komponen utama yang bersifat antibakteri (Ayoola *et al.*, 2008). Ekstrak bunga cengkeh memiliki aktivitas antibakteri terhadap *S. aureus* dan *E. coli* dengan zona hambat berturut-turut 16 mm dan 18 mm (Pandey dan Singh, 2011).

h. Kayu secang (*Caesalpinia sappan* L.)

Secang merupakan tanaman yang dibudidayakan di Asia Tenggara. Tanaman ini biasa digunakan sebagai bahan pewarna merah. Secara tradisional

tanaman ini digunakan sebagai obat untuk penyakit infeksi kulit dan anemia (Sireeratawong *et al.*, 2010). Penelitian yang dilakukan oleh Srinivasan *et al.* (2012) menunjukkan bahwa ekstrak kayu secang memiliki aktivitas antibakteri terhadap bakteri *S. aureus* maupun *E. coli* dengan zona hambat 31 mm dan 15 mm. Tanin dan alkaloid adalah senyawa yang bertanggung jawab terhadap aktivitas antibakteri pada ekstrak kayu secang (Senthikumar *et al.*, 2011).

i. Biji pala (*Myristica fragrans* Houtt)

Biji pala telah menjadi tanaman obat-obatan di negara-negara tropis terutama di India dan China. Biji pala biasa digunakan untuk mengobati banyak penyakit, seperti rematik, kejang otot, penurunan nafsu makan, dan diare. Hasil penelitian Gupta *et al.* (2013) menunjukkan bahwa ekstrak biji pala dengan konsentrasi 25% dapat menghambat pertumbuhan bakteri *S. aureus* dan *E. coli* dengan diameter zona hambat sebesar 13,8 mm dan 9 mm (Indu *et al.*, 2006). Isougenol dan eugenol yang terdapat pada ekstrak biji pala bertanggung jawab terhadap aktivitas antibakterinya (Gupta *et al.*, 2013).

j. Rimpang lengkuas (*Languas galanga* L.)

Lengkuas merupakan tanaman yang telah lama digunakan sebagai obat tradisional untuk mengatasi sakit perut, mengobati rematik, limpa, bronkitis, diabetes mellitus, dan kehilangan nafsu makan. Ekstrak rimpang lengkuas memiliki daya hambat yang kuat terhadap bakteri *S. aureus* dengan nilai KHM sebesar 0,325 mg/mL (Oonmetta-aree *et al.*, 2006). Hasil penelitian oleh Rao *et al.* (2010) menunjukkan bahwa ekstrak rimpang lengkuas dapat menghambat pertumbuhan bakteri *E. coli*. Analisis GC-MS ekstrak metanol lengkuas memiliki senyawa 5-hidroksimetil furfural (59,9%), benzil alkohol (57,6%), 1,8 sineol (15,65%), metil sinamat (9,4%), 3-fenil-2-butanon (8,5%) dan 1,2 asam benzenedikarboksil (8,9%) yang bertanggung jawab terhadap aktivitas antibakterinya.

E. Landasan Teori

Sefadrosil antibiotik golongan sefalosporin yang memiliki struktur β laktam dan bersifat bakterisid terhadap bakteri dengan menghambat pembentukan dinding sel (Depkes RI, 2011; BPOM RI, 2009). Bakteri resisten bekerja dengan merusak struktur β laktam pada antibiotik menggunakan enzim β laktamase (Tenover, 2006). Hal ini berarti antibiotik β laktam seperti sefadrosil tidak akan berpotensi dalam menghambat pertumbuhan bakteri resisten. Masing-masing tanaman obat yang dipilih (daun jambu mete, kulit biji jambu mete, daun sirih, daun pepaya, daun kemangi, umbi bawang putih, bunga cengkeh, kayu secang, buah pala, dan rimpang lengkuas) memiliki senyawa yang khas bertanggung jawab terhadap aktivitas antibakteri. Senyawa tersebut antara lain tanin, alkaloid, flavonid, asam anakardat, eugenol, dan sterol. Senyawa yang terkandung pada tanaman-tanaman tersebut bersifat bakterisid. Tanin yang bekerja dengan merusak dinding sel bakteri, sedangkan alkaloid, flavonid, asam anakardat, eugenol bekerja dengan menghambat sintesis dinding sel bakteri. Senyawa sterol bekerja dengan mengubah struktur dinding sel bakteri (Goncagul dan Ayaz, 2010; Farouk *et al.*, 2007; Lamothe, 2009; Pradhan *et al.*, 2013; Simpen, 2008).

Senyawa antibakteri yang terkandung pada ekstrak daun jambu mete, daun pepaya, dan kayu secang adalah alkaloid dan tanin yang bersifat bakterisid (Gonçalves *et al.*, 2005; Senthikumar *et al.*, 2011; Bashkaran *et al.*, 2005). Kulit biji jambu mete mengandung asam anakardat yang bersifat bakterisid (Kubo *et al.*, 2003). Daun sirih, bunga cengkeh, daun kemangi mengandung eugenol yang juga bersifat bakterisid (Tiwari *et al.*, 2009; Ayoola *et al.*, 2008; Pattanayak *et al.*, 2010; Gupta *et al.*, 2013) sedangkan pada umbi bawang putih terkandung alisin, kuersetin, sianidin, bioflavonoid, isoleusin, metionin, dan sistein yang bersifat bakterisid (Goncagul dan Ayaz, 2010). Rimpang lengkuas mengandung metil sinamat, sineol, dan kapor yang bersifat bakterisid (Bhunia dan Modal, 2012).

Betoni *et al.* (2006) meneliti kombinasi antibiotik sefalotin dan sefoksitin dengan berbagai ekstrak salah satunya adalah ekstrak bunga cengkeh. Hasil penelitian menunjukkan bahwa antibiotik sefalotin dan sefoksitin yang

dikombinasikan dengan ekstrak bunga cengkeh dapat bersifat sinergis dalam menghambat pertumbuhan *Staphylococcus aureus*. Sefalotin, sefoksitin, dan sefadroksil merupakan antibiotik yang bersifat bakterisid yaitu membunuh bakteri (Depkes RI, 2011). Ekstrak bunga cengkeh memiliki senyawa eugenol sebagai antibakteri dan bersifat bakterisid (Ayoola *et al.*, 2008). Kombinasi antara dua antibakteri yang bersifat bakterisid diharapkan akan bersifat sinergis terhadap bakteri seperti hasil penelitian Betoni *et al.* (2006).

F. Hipotesis

1. Kombinasi antibiotik sefadroksil dengan 10 ekstrak tanaman obat dapat bersifat sinergis sehingga aktivitas antibiotiknya meningkat.
2. Ekstrak tanaman obat yang paling berpotensi menghambat *E. coli* resisten dan MRSA mengandung salah satu dari senyawa karyofilen, brazilin, eugenol, tanin, sineol, alkaloid, atau alisin.