

BAB I

PENDAHULUAN

A. Latar Belakang

Infeksi merupakan masalah yang banyak ditemui pada kehidupan sehari-hari (Waluyo, 2004). Pada negara-negara berkembang infeksi merupakan salah satu penyakit utama (Nelwan, 2006). Penyakit infeksi disebabkan oleh beberapa mikroorganisme seperti bakteri, virus, parasit, dan jamur yang masuk dan berkembang biak dalam tubuh (Jawetz *et al.*, 2005). Salah satu bakteri yang sering menyebabkan infeksi adalah *Staphylococcus aureus*.

Staphylococcus aureus sering menimbulkan penyakit dengan tanda-tanda khas, yaitu peradangan, nekrosis, dan pembentukan abses. Organisme ini merupakan penyebab infeksi tersering, termasuk bisul, infeksi luka, pneumonia, endokarditis, dan sepsis (Neal, 2006). Dari penelitian yang dilakukan di Divisi Penyakit Infeksi bagian Patologi Klinik RSUD Dr. Soetomo Surabaya terhadap wanita hamil dengan bakteriuria asimtomatis diketahui bahwa 37 sampel yang ditemukan, 11 isolat (29,7%) adalah *Staphylococcus aureus* (Kalalo *et al.*, 2006). Antibiotik merupakan obat yang ideal digunakan dalam pengobatan infeksi yang disebabkan oleh bakteri.

Salah satu antibiotik yang dapat digunakan dalam pengobatan infeksi oleh bakteri *Staphylococcus aureus* adalah tetrasiklin. Tetrasiklin merupakan antibiotik yang memiliki kerja spektrum luas. Tetrasiklin berperan menghambat sintesis protein bakteri dengan cara berikatan pada bagian 16S ribosom dan subunit 30S, sehingga mencegah masuknya tRNA-asam amino pada lokasi asam amino sehingga sintesis asam amino terhambat (Pratiwi, 2008). Tetrasiklin dapat mengendap di tulang dan gigi yang sedang tumbuh dan dapat menimbulkan efek teratogenik. Pasien yang mendapat tetrasiklin umumnya mengeluh gangguan saluran cerna akibat super infeksi, dan gagal ginjal yang ada dapat bertambah berat (Gould dan Brooker, 2003). Selain itu permasalahan lain yang muncul akibat meluasnya penggunaan antimikroba adalah timbulnya patogen yang resisten terhadap antibiotik (Gilman, 2008).

Penelitian yang dilakukan di Rumah Sakit Fatmawati Jakarta pada tahun 2001-2002 menunjukkan bahwa *Staphylococcus aureus* (100%) resisten terhadap ampisilin, amoksisilin-asam klavulanat, amoksisilin, penisilin G, sulbenisilin, kloramfenikol, dan siprofloksasin (Refdanita dkk., 2004). Dalam kurun waktu Januari 2006-Juni 2008 terjadi peningkatan resistensi *Staphylococcus aureus* dari 5,3% menjadi 9,7%. Tingkat resistensi yang tinggi pada *Staphylococcus aureus* terhadap tetrasiklin dikarenakan besarnya penggunaan tetrasiklin dimasyarakat (Sudiby dkk., 2008). Beberapa faktor yang dapat menyebabkan resistensi bakteri terhadap antibiotik antara lain faktor genetik, nongenetik, dan faktor silang (Jawetz *et al.*, 2005).

Meningkatnya resistensi bakteri terhadap antibiotik yang telah ada, harus diimbangi dengan penemuan obat baru. Hal ini mendorong untuk ditemukannya produk alternatif pengganti yang lebih poten, murah, memiliki efek samping yang lebih kecil, dan tersedia secara kontinyu dalam jumlah besar sehingga resistensi bisa diatasi. Kombinasi antibiotik dengan tanaman obat merupakan alternatif untuk meningkatkan aktivitas antibakteri (Jayaraman *et al.*, 2010). Ahmad *et al.*, (2010) mengkombinasikan ekstrak etanol batang dan daun *Salvadora persica* dengan antibiotik tetrasiklin dan penisilin dalam menghambat *Staphylococcus aureus*. Ekstrak etanol batang *Salvadora persica*, daun *Salvadora persica*, tetrasiklin, dan penisilin memiliki aktivitas antibakteri terhadap *Staphylococcus aureus* dengan diameter zona hambat berturut-turut sebesar 18,0 mm, 10,5 mm, 23,0 mm, dan 18,0 mm. Hasil uji kombinasi ekstrak etanol batang *Salvadora persica* dengan antibiotik tetrasiklin dan penisilin menunjukkan efek yang sinergis dalam menghambat *Staphylococcus aureus*. Kombinasi ekstrak batang *Salvadora persica* dengan tetrasiklin meningkatkan diameter zona hambat *Staphylococcus aureus* dari 23,0 mm menjadi 31,5 mm. Kombinasi ekstrak batang *Salvadora persica* dengan penisilin meningkatkan diameter zona hambat *Staphylococcus aureus* dari 18,0 mm menjadi 21,0 mm. Hasil kombinasi tidak hanya menghasilkan efek sinergis. Kombinasi ekstrak daun *Salvadora persica* dan penisilin menunjukkan hasil yang lebih kecil dibanding penisilin sendiri yaitu dari 18,0 mm menjadi 16,0 mm.

Tanaman lain yang juga diketahui memiliki aktivitas sebagai antibakteri adalah jahe. Jahe (*Zingiber officinale* Roxb.) merupakan salah satu tanaman obat yang termasuk famili Zingiberaceae. Berdasarkan identifikasi fitokimia, senyawa minyak atsiri dan senyawa fenol ditemukan pada tanaman ini (Sayyad and Chaudhari, 2004). Ekstrak air tanaman jahe dilaporkan memiliki aktivitas antibakteri yang ditunjukkan dengan diameter zona hambat terhadap *Escherichia coli* sebesar 12,63 mm dan *Staphylococcus aureus* sebesar 12,33 mm (Candarana et al., 2004). Oleoresin pada tanaman jahe memiliki aktivitas antibakteri terhadap *Staphylococcus aureus* dengan diameter zona hambat sebesar 19 mm (Stoyanova et al., 2006). Yanotama (2008) juga melaporkan bahwa ekstrak etanol rimpang jahe (*Zingiber officinale* Rosc.) dapat menghambat pertumbuhan bakteri *Staphylococcus aureus* dengan *Minimum Inhibitory Concentration* (MIC) 12,5% dengan zona hambat 7,1 mm.

Penelitian ini untuk mengetahui aktivitas antibakteri ekstrak etanol rimpang jahe (*Zingiber officinale* Roxb.) yang dikombinasikan dengan antibiotik tetrasiklin terhadap bakteri *Staphylococcus aureus* sensitif dan multiresisten antibiotik.

B. Rumusan Masalah

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

1. Apakah kombinasi ekstrak etanol rimpang jahe (*Zingiber officinale* Roxb.) dan tetrasiklin memiliki aktivitas antibakteri terhadap *Staphylococcus aureus* sensitif dan multiresisten antibiotik?
2. Apakah kombinasi ekstrak etanol rimpang jahe (*Zingiber officinale* Roxb.) dan tetrasiklin mempunyai efek sinergis terhadap bakteri *Staphylococcus aureus* sensitif dan multiresisten antibiotik?

C. Tujuan Penelitian

Adapun tujuan dari penelitian ini, yaitu:

1. Mengetahui aktivitas antibakteri kombinasi ekstrak etanol rimpang jahe (*Zingiber officinale* Roxb.) dan tetrasiklin terhadap *Staphylococcus aureus* sensitif dan multiresisten antibiotik.
2. Mengetahui efek sinergis kombinasi ekstrak etanol rimpang jahe (*Zingiber officinale* Roxb.) dan tetrasiklin terhadap *Staphylococcus aureus* sensitif dan multiresisten antibiotik.

D. Tinjauan Pustaka

1. Tanaman Jahe

a. Klasifikasi tanaman jahe

Kedudukan rimpang jahe (*Zingiber officinale* Roxb.) adalah

Divisi : Pteridophyta
 Sub Divisi : Angiospermae
 Kelas : Monocotyledonae
 Ordo : Scitamineae
 Famili : Zingiberaceae
 Genus : Zingiber

Spesies : *Zingiber officinale* Roxb (Backer and Van den Brink, 1965)

b. Nama daerah

Di Indonesia, rimpang jahe dikenal dengan nama halia (Aceh), bahing (Batak karo), ipadeh atau sipodeh (Sumatera Barat), jahi (Lampung), jae (Jawa), jahe (Sunda), jhai (Madura), pese (Bugis) dan lali (Irian)

c. Kandungan kimia

Penelitian fitokimia yang telah dilakukan terhadap genus zingiber, melaporkan adanya senyawa minyak atsiri dan golongan fenolik. Senyawa-senyawa polifenol dilaporkan memiliki berbagai aktivitas biologis yang menarik, seperti antijamur (Pryce and Langcake, 1977), antibakteri (Sulltanbawa *et al.*, 1987), antikanker dan antioksidan (Tukiran *et al.*, 2001), antiinflamasi (Fatehi *et al.*, 2005), antioksidan (Chen *et al.*, 2008), antimual (Milot, 2004), hepatoprotektif

(Abdullah *et al.*, 2004), analgetik, dan efek hipoglikemik (Ojewole, 2006). Komponen utama minyak atsiri adalah zingiberen dan zingiberol, sedangkan senyawa lainnya adalah n-destil aldehyd, n-noil aldehyd, d-kamfen, d- α -felandren, metal heptenon, sineol, geraniol, linalool, asetat, kaprilat, sitral, khavikol, fenol, dan limonen (Guenther, 1987), kurkumin (Tan dan Vanitha, 2004) serta flavonoid (Gao dan Zhang, 2010).

2. *Staphylococcus aureus*

Sebagian besar bakteri adalah saprofit (organisme yang hidup dari bahan organik mati) yang terdapat di tanah dan air. Bakteri berperan penting dalam mengurai molekul organik kompleks dari hewan dan tumbuhan yang telah mati menjadi molekul-molekul organik sederhana. Molekul ini mengalami daur ulang selama metabolisme oleh organisme hidup (Gould, 2003). Bakteri umumnya mempunyai ukuran diameter 500-750 nm dan panjang 1000-6000 nm. Bakteri mempunyai 3 bentuk dasar yaitu bulat yang disebut *coccus*, batang yang disebut *basilli* (batang), dan *spirilla* (berpilin) (Tambayong, 2000).

Staphylococcus aureus merupakan salah satu bakteri yang mudah tumbuh pada kebanyakan pembenihan bakteriologi dalam keadaan aerobik atau mikroaerobik, tumbuh paling cepat pada suhu kamar 37°C, paling baik membentuk pigmen pada suhu kamar (20°C) dan pada media dengan pH 7,2-7,4 koloni pada pembenihan padat berbentuk bulat, halus menonjol, dan berkilau-kilau membentuk pigmen (Jawetz *et al.*, 2005). *Staphylococcus aureus* berbentuk kokus, termasuk dalam bakteri Gram positif, formasi *staphylae*, mengeluarkan endotoksin, tidak bergerak, tidak mampu membentuk spora, fakultatif aerob, sangat tahan terhadap pengeringan, mati pada suhu 60°C setelah 60 menit, merupakan flora normal yang terdapat pada kulit dan saluran pernafasan bagian atas. Bakteri ini dapat menimbulkan infeksi bernanah dan abses. Infeksi akan lebih berat jika menyerang anak-anak, usia lanjut, dan orang yang daya tahan tubuhnya menurun, seperti penderita diabetes, luka bakar, dan AIDS (Entjang, 2003). *Staphylococcus aureus* juga dapat menyebabkan keracunan makanan akibat enterotoksin yang dihasilkannya dan menyebabkan sindrom renjat toksik

(*toxic shock syndrome*) akibat pelepasan superantigen ke dalam aliran darah (Radji, 2011). Sistem klasifikasi *Staphylococcus aureus* sebagai berikut:

Divisi : Protophyta
 Sub Divisi : Schizomycetae
 Kelas : Schizomycetes
 Ordo : Eubakteriales
 Famili : Mikrococcaceae
 Genus : Staphylococcus
 Spesies : *Staphylococcus aureus* (Salle, 1961).

3. Antibiotik

Antibiotik adalah obat yang dihasilkan oleh mikroorganisme yang dapat menghambat pertumbuhan atau dapat membunuh mikroorganisme lain (Pratiwi, 2008). Berdasarkan sifat toksisitas selektif (daya kerjanya) ada antibakteri yang bersifat menghambat pertumbuhan mikroba dikenal sebagai aktivitas bakteriostatik dan ada yang bersifat membunuh mikroba, dikenal sebagai aktivitas bakterisid (Setyabudy dan Gan, 1995).

Mekanisme aktivitas antibiotik yaitu dengan melakukan penghambatan sintesis materi-materi penting dari bakteri, yaitu:

- a. Terhadap dinding sel bakteri: sintesis terganggu, hingga dinding kurang sempurna dan tak tahan terhadap tekanan osmose plasma, akibatnya dinding sel pecah.
- b. Terhadap membran sel: molekul lipoprotein dari membran (dalam dinding sel) sintesisnya diganggu, hingga zat penting isi sel yaitu polipeptida dapat keluar membran, karena membran lebih permeabel.
- c. Protein sel: pada bakteri, ribosom terdiri atas dua sub unit, yang berdasarkan konstanta sedimentasi dinyatakan sebagai rubosom dan 30S dan 50S. Untuk berfungsi pada sintesis protein, kedua komponen akan bersatu pada rantai mRNA menjadi ribosom 70S. Penghambatan sintesis protein terjadi dengan berbagai cara.

- d. Asam-asam inti yaitu RNA: penghambatan pada sintesis asam nukleat berupa penghambatan terhadap transkripsi dan replikasi mikroorganisme.
- 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. Tetrasiklin

Tetrasiklin merupakan antibiotik berspektrum luas yang diproduksi oleh *Streptomyces* spp. Tetrasiklin dinamakan sesuai 4 cincin hidrokarbon yang dimilikinya, juga digunakan sebagai obat alternatif pada sifilis dan gonorea. Kerugiannya adalah tetrasiklin dapat menekan mikroba normal pada intestinal dan menyebabkan superinfeksi *Candida albicans*. Tetrasiklin berperan menghambat sintesis protein bakteri dengan cara berikatan pada bagian 16S ribosom dan subunit 30S, sehingga mencegah masuknya tRNA-asam amino pada lokasi asam amino sehingga sintesis asam amino terhambat (Pratiwi, 2008). Pasien yang mendapat tetrasiklin umumnya mengeluh gangguan saluran cerna akibat superinfeksi, dan gagal ginjal yang ada dapat bertambah berat (Gould dan Brooker, 2003).

5. Resistensi antibiotik

Resistensi terhadap antibiotik ialah ketidakmampuan obat dalam membunuh kuman atau kumannya menjadi kebal terhadap obat (Anief, 2004). Resistensi antibiotik ada berbagai macam, diantaranya yaitu:

- a. Resistensi bawaan (primer), merupakan resistensi yang menjadi sifat alami mikroorganisme, misalnya adanya enzim penisilinase yang dapat merusak penisilin.
- b. Resistensi yang diperoleh (sekunder), merupakan resistensi yang disebabkan oleh kontak kuman dengan obat antibiotik. Pada resistensi jenis ini timbul mutan yang memperbanyak diri dan menjadi jenis baru yang resisten.

- c. Resistensi episomal, tipe resistensi ini pembawa faktor genetik berada di luar kromosom.
- d. Resistensi silang ialah kejadian dimana bakteri resisten terhadap suatu antibiotik dan semua derivatnya (Pratiwi, 2008).

6. Uji aktivitas antimikroba

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

Metode yang dapat digunakan untuk mengukur aktivitas antimikroba antara lain:

a. Metode dilusi

Metode ini menggunakan antimikroba dengan kadar yang menurun bertahap, baik dengan media cair atau padat. Kemudian media diinokulasi bakteri uji dan dieramkan. Tahap akhir metode ini adalah antimikroba dilarutkan dalam 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, yaitu menggunakan *microdilution plate* (Jawetz *et al.*, 2005).

b. Metode difusi

Metode yang paling sering digunakan adalah difusi agar. Cakram kertas saring berisi sejumlah tertentu obat ditempatkan pada medium padat yang sebelumnya telah diinokulasi bakteri uji pada permukaannya. Setelah diinkubasi, zona hambatan sekitar cakram dipergunakan untuk mengukur kekuatan hambatan obat terhadap organisme uji (Jawetz *et al.*, 2005).

E. Landasan Teori

Kombinasi antibiotik konvensional dengan tanaman obat seperti jahe merupakan salah satu alternatif yang dapat mengatasi masalah resistensi

antibiotik. Pada penelitian Ahmed *et al.* (2010), aktivitas antibakteri tetrasiklin terhadap *Staphylococcus aureus* mengalami peningkatan dengan ditambahkan ekstrak etanol batang *Salvadora persica*. Diameter zona hambat tetrasiklin terhadap *Staphylococcus aureus* 23,0 mm, dengan penambahan ekstrak etanol batang *Salvadora persica* zona hambat menjadi 31,5 mm. Kombinasi penisilin dan ekstrak daun *Salvadora persica* dari 18,0 mm menjadi 16,0 mm. Tetrasiklin merupakan salah satu antibiotik konvensional yang bekerja dengan menghambat sintesis protein sel bakteri (Pratiwi, 2008).

Selain *Salvadora persica*, tanaman lain yang juga mempunyai efek antibakteri adalah jahe. Penelitian yang dilakukan Candarana *et al.*, (2004), melaporkan ekstrak air tanaman jahe memiliki aktivitas antibakteri yang ditunjukkan dengan diameter zona hambat terhadap *Escherichia coli* sebesar 12,63 mm dan *Staphylococcus aureus* sebesar 12,33 mm. Sementara Yanotama (2008) juga melaporkan ekstrak etanol rimpang jahe (*Zingiber officinale* Rosc.) dapat menghambat pertumbuhan bakteri *Staphylococcus aureus* dengan *Minimum Inhibitory Concentration* (MIC) 12,5 % dengan diameter zona hambat 7,1 mm.

F. Hipotesis

Kombinasi ekstrak etanol rimpang jahe (*Zingiber officinale* Roxb.) dan tetrasiklin memiliki aktivitas antibakteri dan efek sinergis terhadap bakteri *Staphylococcus aureus* sensitif dan multiresisten antibiotik.