

BAB I

PENDAHULUAN

A. Latar Belakang Masalah

Penyakit infeksi banyak diderita masyarakat diantaranya infeksi enterobakteria dari golongan *Escherichia* dan *Klebsiella*. Infeksi enterobakteria dari golongan *Escherichia* yang sering terjadi yaitu infeksi yang disebabkan oleh *Escherichia coli* (Jawetz *et al.*, 2007). *E. coli* merupakan flora normal yang terdapat dalam usus. Salah satu penyakit yang ditimbulkan oleh *E. coli* adalah infeksi traktus urinarius (Bartlett, 2001) atau infeksi sistem saluran kencing yang merupakan penyebab paling banyak dan jumlah untuk infeksi saluran kencing pertama kurang lebih 90% pada wanita muda (Jawetz *et al.*, 2005). Lebih dari 85% dari macam-macam infeksi lainnya, *E. coli* merupakan penyebab utama dari infeksi saluran kencing yang tidak kompleks serta kurang dari 50% pada infeksi kompleks dan nosokomial (Sukandar dkk., 2008). Pengobatan infeksi yang paling umum dilakukan adalah dengan terapi antibiotik (Waluyo, 2004).

Antibiotik adalah zat-zat kimia yang dihasilkan oleh fungi dan bakteri, yang memiliki khasiat mematikan atau menghambat pertumbuhan kuman, sedangkan toksisitasnya bagi manusia relatif kecil (Tjay dkk., 2002). Penggunaan antibiotik yang berlebihan dan pada beberapa kasus yang tidak tepat guna, menyebabkan masalah kekebalan antimikrobia (Aslam dkk., 2003). Menurut Gould (2003) antibiotik menimbulkan revolusi dalam pengobatan infeksi walaupun terdapat bahaya efek samping dan resistensi bakteri. Resistensi terhadap obat pada suatu mikroorganisme dapat disebabkan oleh suatu faktor yang memang sudah ada pada mikroorganisme itu sebelumnya atau mungkin juga faktor itu diperoleh kemudian (Pelczar dan Chan, 1998). Penggabungan dua obat adalah salah satu cara untuk memperlambat timbulnya resistensi terhadap suatu obat (Jawetz *et al.*, 2001). Antibiotik yang relatif baru untuk antiinfeksi saluran kemih dan *E. coli* adalah golongan kuinolon dan fluorokuinolon. Siprofloksasin merupakan prototipe golongan ini (Priyanto, 2008). Penggunaan tanaman obat

secara tradisional juga telah terbukti dapat dimanfaatkan sebagai pengobatan modern saat ini (Sjabana, 2002).

Salah satu tanaman yang diketahui bersifat antibakteri adalah tanaman pace atau mengkudu (*Morinda citrifolia* L.). Penelitian Selvam *et al.* (2009) menunjukkan bahwa ekstrak etanol buah mengkudu (*Morinda citrifolia* L.) mempunyai aktivitas antimikroba terhadap *Escherichia coli*, *Staphylococcus aureus*, dan *Proteus vulgaris* dengan diameter zona hambatan berturut-turut sebesar 15 mm, 17 mm, dan 16 mm. Penelitian Dewi (2010) menunjukkan bahwa ekstrak etanol buah mengkudu memiliki aktivitas antibakteri terhadap *E. coli* ATCC 11229 pada konsentrasi 70 mg/mL dengan diameter zona hambat sebesar 4,95 mm. Hasil penelitian Jayaraman (2009) menunjukkan bahwa ekstrak metanol dan etil asetat buah mengkudu juga memiliki aktivitas antibakteri terhadap *Escherichia coli* dengan diameter zona hambat berturut-turut sebesar $11,0 \pm 0,0$ mm dan $6,3 \pm 0,6$ mm.

Penelitian kombinasi ekstrak dengan antibiotik dilakukan oleh Zafar *et al.* (2010) untuk mengetahui efek sinergitas dari ekstrak etanol siwak (*Salvadora persica*) dengan antibiotik tetrasiklin dan penisilin terhadap *Staphylococcus aureus*. Kombinasi ekstrak *Salvadora persica* dengan tetrasiklin dan penisilin memiliki aktivitas antibakteri terhadap *Staphylococcus aureus* dengan diameter zona hambat sebesar 23 mm dan 18 mm. Hasil uji diameter zona hambat kombinasi antara ekstrak dengan tetrasiklin dan ampisilin berturut-turut adalah 31,5 mm dan 21,0 mm. Diameter zona hambatan radikal kombinasi ekstrak dengan antibiotik lebih besar dibanding hasil tunggal.

Berdasarkan uraian tersebut, maka penelitian ini dimaksudkan untuk menguji aktivitas antibakteri kombinasi ekstrak etanol buah mengkudu (*Morinda citrifolia* L.) dan siprofloksasin terhadap bakteri *Escherichia coli* dan *Escherichia coli* multiresisten.

B. Perumusan Masalah

Berdasarkan uraian latar belakang maka dirumuskan permasalahan sebagai berikut :

1. Apakah kombinasi ekstrak etanol buah mengkudu (*Morinda citrifolia* L.) dan siprofloksasin memiliki aktivitas antibakteri terhadap *Escherichia coli* dan *Escherichia coli* multiresisten?
2. Apakah kombinasi ekstrak etanol buah mengkudu (*Morinda citrifolia* L.) dan siprofloksasin mempunyai efek sinergis terhadap *Escherichia coli* dan *Escherichia coli* multiresisten?

C. Tujuan Penelitian

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

1. Mengetahui aktivitas antibakteri kombinasi ekstrak etanol buah mengkudu (*Morinda citrifolia* L.) dan siprofloksasin terhadap *Escherichia coli* dan *Escherichia coli* multiresisten.
2. Mengetahui efek kombinasi ekstrak etanol buah mengkudu (*Morinda citrifolia* L.) dan siprofloksasin terhadap *Escherichia coli* dan *Escherichia coli* multiresisten.

D. Tinjauan Pustaka

1. Mengkudu (*Morinda citrifolia* L.)

a. Nama

1) Sinonim

Mengkudu memiliki sinonim *Morinda citrifolia* L (Sjabana, 2002).

2) Nama asing

Mengkudu juga terdapat di berbagai negara, nama asing dari mengkudu yaitu *Hai ba ji* (Cina), *noni*, *Indian mulberry*, *awl tree* (India), *gaiu* (Vietnam), *trombongaso* (Filipina), *nonu* (Pasifik Selatan) (Dalimartha, 2007).

b. Sistematika tanaman

Sistematika tanaman mengkudu adalah sebagai berikut:

Divisi	: Spermatophyta
Sub divisi	: Angiospermae
Kelas	: Dicotyledonae
Sub kelas	: Sympetalae
Bangsa	: Rubiales
Suku	: Rubiaceae
Marga / genus	: Morinda
Jenis	: <i>Morinda citrifolia</i> L (Sjabana dkk., 2002).

c. Sifat dan Khasiat

Buah, daun, maupun akar mengkudu dapat digunakan sebagai obat. Buahnya dimanfaatkan sebagai peluruh air seni dan menurunkan tekanan darah tinggi (Syukur, 2005).

d. Kandungan kimia

Beberapa bahan kimia yang terkandung dalam mengkudu diantaranya minyak menguap asam kupron dan asam kaprilat. Buah mengkudu mengandung alkaloid triterpenoid, akubin, asam kaprik (penyebab bau busuk pada buah), asam kaprilat (penyebab rasa buah tidak enak) (Hariana, 2007). Bangun (2002) menyatakan bahwa buah mengkudu mengandung akubin, asperulosid, alizarin, dan beberapa zat antrakuinon yang terbukti sebagai zat antibakteri. Zat tersebut memiliki aktivitas melawan bakteri penyebab infeksi, seperti *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa*, dan *Staphylococcus aureus*. Mengkudu memiliki kandungan antrakinon dan skopoletin yang aktif sebagai antimikroba yang penting dalam mengatasi peradangan dan alergi. (Sudewo, 2004).

2. *Escherichia coli*

a. Sistematika bakteri

Sistematika dari *Escherichia coli* adalah sebagai berikut :

Kingdom	: Prokaryotae
Divisi	: Gracilicutes
Klass	: Scotobacteria

Ordo : Eubacteriales
 Famili : Enterobacteriaceae
 Genus : *Escherichia*
 Spesies : *Escherichia coli* (Jawetz *et al.*, 2001).

b. 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 *et al.*, 2005).

c. Patogenesis

Beberapa galur *Escherichia coli* menjadi penyebab infeksi pada manusia, seperti infeksi saluran kemih, infeksi meningitis pada neonatus, dan infeksi intestin (gastroenteritis). 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. Siprofloksasin

Siprofloksasin merupakan derivat siklopropil dari kelompok fluorokuinon (Tjay dkk., 2002) dan kuinolon (Priyanto, 2008). Beberapa kuinolon disintesis dari asam nalidixat melalui proses fluorinasi, golongan kuinolon efektif terhadap beberapa kuman Gram negatif dan positif serta efektif untuk antiinfeksi saluran kemih. Mekanisme kerja kuinolon adalah mengganggu struktur DNA bakteri dengan menghambat suatu enzim yang memungkinkan transkripsi (bagian dari sintesis protein) atau replikasi DNA (Gould, 2003).

Penggolongan antibiotik dibagi menjadi beberapa bagian berdasarkan mekanisme kerjanya yaitu sebagai berikut:

a) Antibiotik yang dapat menghambat sintesis dinding sel mikroba

Zat yang dapat merusak dinding sel akan melisiskan dinding sel sehingga dapat mempengaruhi bentuk dan struktur sel yang akhirnya dapat membunuh sel bakteri tersebut. Contoh antibiotik golongan ini adalah penisilin, sefalosporin.

b) Antibiotik yang dapat mengganggu atau merusak membran sel

Beberapa jenis antibiotik dapat mengganggu membran sel sehingga dapat mempengaruhi kehidupan sel bakteri, antara lain adalah nistatin, amfoterisin B.

c) Antibiotik yang mengganggu biosintesis asam nukleat

Beberapa jenis antibiotik dapat mengganggu metabolisme asam nukleat sehingga mempengaruhi seluruh fase pertumbuhan sel bakteri. Contohnya adalah asam nalidiksat dan golongan kuinolon.

d) Antibiotik yang menghambat sintesis protein

Antibiotik yang dapat menghambat sintesis protein antara lain aktinomisin, rifampisin, tetrasiklin, kloramfenikol, klindamisin, dan gentamisin (Radji, 2011).

4. Resistensi terhadap Antibiotik

Resistensi sel mikroba adalah kemampuan suatu bakteri untuk tidak terbunuh atau terhambat pertumbuhannya oleh suatu antibakteri (Priyanto, 2008) atau suatu sifat tidak terganggunya sel mikroba oleh antimikroba. Sifat ini dapat merupakan suatu mekanisme alamiah untuk bertahan hidup (Setiabudy dan Gan, 1995). Resistensi dapat terjadi secara alamiah atau berkembang. Oleh karena itu, dapat terjadi bakteri yang dulunya peka berubah menjadi resisten atau paling tidak untuk membunuhnya memerlukan dosis yang tinggi.

Escherichia coli memiliki sifat resistensi terhadap beberapa preparat antibiotik yaitu ampisilin, streptomisin, dan doksisisiklin. Penyebab perkembangan resistensi *Escherichia coli* perlu diperhatikan agar pengobatan dapat berhasil (Krisnaningsih, 2005). Maka untuk mencegah atau memperlambat timbulnya resistensi mikroba, harus diperhatikan cara-cara penggunaan antibiotik yang tepat (Wattimena dkk., 1991). Adapun beberapa mekanisme yang menyebabkan suatu populasi kuman menjadi resisten terhadap antibiotik, yaitu :

- a. Mikroorganisme memproduksi enzim yang merusak obat aktif
- b. Mikroorganisme mengubah permeabilitasnya terhadap obat tersebut.
- c. Mikroorganisme mengembangkan sasaran struktur yang diubah terhadap obat.
- d. Mikroorganisme mengembangkan jalur metabolisme lain yang memintas reaksi yang dihambat oleh obat (Jawetz *et al.*, 1996).

5. Uji Aktivitas Antibakteri

Aktivitas antibakteri ditentukan oleh spektrum kerja (spektrum kerja luas, spektrum kerja sempit), cara kerja (bakterisid atau bakteriostatik), dan ditentukan pula oleh Kadar Hambat Minimal (KHM). Suatu antibakteri dikatakan mempunyai aktivitas yang tinggi bila hasil KHM yang diperoleh mempunyai daya atau kadar hambat yang besar (Wattimena, 1991).

Penentuan kepekaan bakteri patogen terhadap antimikrobia dapat dilakukan dengan salah satu dari dua metode pokok yaitu :

a. Metode Dilusi

Metode ini menggunakan antimikrobia dengan kadar yang menurun secara bertahap, baik dengan media cair atau padat. Uji kepekaan cara dilusi cair dengan menggunakan tabung reaksi tidak praktis dan jarang dipakai (Jawetz *et al.*, 2001).

b. Metode Difusi

Media yang dipakai adalah agar Mueller Hinton. Metode difusi ada beberapa cara, yaitu:

1) Cara Kirby Bauer

Beberapa koloni kuman diambil dari pertumbuhan 24 jam pada agar, disuspensikan ke dalam 0,5 ml BHI (*Brain Heart Infusion*) cair, diinkubasikan 5-8 jam pada 37⁰C. Suspensi ditambah salin steril hingga kekeruhan tertentu sesuai dengan standar konsentrasi kuman 10⁸ *Colony Forming Unit* (CFU) per mL. Kapas lidi steril dicelupkan ke dalam suspensi bakteri lalu ditekan-tekan pada dinding tabung hingga kapasnya tidak terlalu basah, kemudian dioleskan pada permukaan media agar hingga rata. Kemudian kertas samir (disk) yang mengandung antibiotik diletakkan di atas media, diinkubasi pada 37⁰C selama 18-24 jam, dibaca hasilnya :

- a) Zona radikal : suatu daerah di sekitar disk di mana sama sekali tidak ditemukan adanya pertumbuhan bakteri. Potensi antibiotik diukur dengan mengukur diameter zona radikal.
- b) Zona irradikal : suatu daerah di sekitar disk yang menunjukkan pertumbuhan bakteri dihambat oleh antibiotik tersebut, tetapi tidak dimatikan. Di

sini akan terlihat adanya pertumbuhan yang kurang subur/lebih jarang, dibanding dengan daerah di luar pengaruh antibiotik tersebut.

2) Cara sumuran

Beberapa koloni kuman diambil dari pertumbuhan 24 jam pada agar, disuspensikan ke dalam 5 mL BHI (*Brain Heart Infusion*) cair, diinkubasikan 5-8 jam pada 37⁰C. Suspensi ditambah salin steril hingga kekeruhan tertentu sesuai dengan standar konsentrasi kuman 10⁸ *Colony Forming Unit* (CFU) per mL. Kapas lidi steril dicelupkan ke dalam suspensi bakteri lalu ditekan-tekan pada dinding tabung hingga kapasnya tidak terlalu basah, kemudian dioleskan pada permukaan media agar hingga rata. Pada agar tersebut dibuat sumuran dengan garis tengah tertentu menurut kebutuhan. Larutan antibiotik diteteskan ke dalam sumuran dan diinkubasi pada 37⁰C selama 18-24 jam. Hasilnya dibaca seperti pada cara Kirby Bauer

3) Cara *Pour Plate*

Beberapa koloni kuman diambil dari pertumbuhan 24 jam pada agar, disuspensikan ke dalam 5 mL BHI (*Brain Heart Infusion*) cair, diinkubasikan 5-8 jam pada 37⁰C. Suspensi ditambah salin steril hingga kekeruhan tertentu sesuai dengan standar konsentrasi kuman 10⁸ *Colony Forming Unit* (CFU) per mL. Koloni kuman diambil satu mata ose dengan menggunakan ose khusus dan dimasukkan ke dalam 4 mL agar base 1,5% yang mempunyai temperatur 50⁰C (diambil dari penangas air). Setelah suspensi kuman tersebut dibuat homogen, dituang ke dalam media agar Mueller Hinton, ditunggu sebentar sampai agar tersebut membeku, disk antibiotik diletakkan di atas media dan diinkubasi 15-20 jam dengan temperatur 37⁰C. Hasilnya dibaca sesuai dengan standar masing-masing antibiotik (Jawetz *et al.*, 2005)

E. Landasan Teori

Mengkudu merupakan tanaman dari suku Rubiaceae. Penelitian telah banyak dilakukan oleh para ahli di dunia dalam usaha mengidentifikasi kandungan zat-zat di dalam tanaman mengkudu (Sjabana, 2002). Buah mengkudu (*Morinda*

citrifolia L.) diduga memiliki kandungan skopoletin, antrakuinon, akubin, dan alizarin yang merupakan zat fitokimia dan antibakteri (Sarida, 2010). Penelitian yang dilakukan oleh Selvam *et al.* (2009), menunjukkan bahwa dari ekstrak aseton, kloroform, etanol, dan metanol buah mengkudu memiliki aktivitas antimikroba. Ekstrak etanol buah mengkudu (*Morinda citrifolia* L.) mempunyai aktivitas antimikroba terhadap *Escherichia coli*, *Staphylococcus aureus*, dan *Proteus vulgaris* dengan diameter zona hambatan berturut-turut sebesar 15 mm, 17 mm, dan 16 mm. Fraksi etil asetat ekstrak buah mengkudu dapat menghambat pertumbuhan *Staphylococcus aureus* dan *Escherichia coli* dengan kadar hambat minimum masing-masing 8,52% b/v dan 12,78% b/v (Prasetyaningsih, 1990).

Hasil penelitian Nihawati (2010) menunjukkan bahwa ekstrak etanol buah mengkudu mempunyai aktivitas antibakteri terhadap *Propionibacterium acne* dan *Staphylococcus aureus* multiresisten pada konsentrasi ekstrak 4%, 3,5%, 3%, 2,5%, dan 2% dengan Kadar Bunuh Minimal (KBM) adalah 2,5% dengan metode dilusi. Hasil penelitian Dewi (2010) menunjukkan bahwa ekstrak etanol buah mengkudu metode sumuran memiliki aktivitas antibakteri terhadap *Escherichia coli* ATCC 11229 pada konsentrasi 70 mg/mL dengan diameter zona hambat sebesar 4,95 mm. Metode sumuran dibuat dengan menggunakan besi pelubang berdiameter 6 mm dengan pengukuran hasil menggunakan jangka sorong.

Hasil penelitian Jayaraman (2008) menunjukkan bahwa fraksi metanol dan fraksi etil asetat ekstrak buah mengkudu mempunyai daya hambat terhadap *Escherichia coli* dengan diameter zona hambat berturut-turut sebesar $11,0 \pm 0,0$ mm dan $6,3 \pm 0,6$ mm. *Escherichia coli* ATCC 25922 dapat dihambat oleh antibiotik siprofloksasin dengan diameter zona hambat sebesar ± 35 mm (Mughal *et al.*, 2009).

F. Hipotesis

Kombinasi ekstrak etanol buah mengkudu (*Morinda citrifolia* L.) dan siprofloksasin mempunyai aktivitas antibakteri dan berefek sinergis terhadap bakteri *Escherichia coli* dan *Escherichia coli* multiresisten.