

BAB 2

TINJAUAN PUSTAKA

2.1 Tinjauan Mengenai Tanaman Alpukat

2.1.1 Taksonomi Tanaman Alpukat

Kingdom : Plantae

Super Divisi : Spermatophyta

Divisi : Magnoliophyta

Kelas : Magnoliopsida

Ordo : Laurales

Famili : Lauraceae

Genus : Persea

Spesies : *Persea Americana* Mill

(Materia medika, 2012)

2.1.2 Sinonim Tanaman Alpukat

Persea americana memiliki nama lain, yaitu *Persea gratissima* Gaertn.

(Materia medica, 2012). Pada daerah tertentu juga dikenal dengan :

Indonesia : Alpukat

Belanda : Advocoat

Spanyol : Aguacate

Prancis : Avocat

Inggris : Avocado

(Febriana, 2009)

2.1.3 Morfologi dan Identifikasi Tanaman Alpukat

Tanaman alpukat berbentuk pohon berkayu yang tumbuh menahun (*perennial*). Tinggi mencapai sekitar 3 m-10 m, batang berlekuk-lekuk dan bercabang banyak, serta berdaun rimbun. Daunnya tunggal dan berbentuk bulat panjang dengan tepi rata atau berombak, letak daun agak tegak, dan permukaannya licin sampai agak kasar Panjang daun antara 7-41 cm dan bentuknya bervariasi mulai dari *oval*, *elips*, dan *lanceolate*. Daun alpukat muda berwarna kemerahan, lalu menjadi licin dan berwarna hijau gelap saat tua. Ada beberapa varietas yang menggugurkan daunnya dalam waktu singkat sebelum berbunga (Febriana, 2009).

Bunganya tersusun dalam tandan. Struktur bunga berkelamin dua (*hermaphrodite*). Berbentuk malai, dan tumbuh di ujung ranting (Materia medika, 2012). Buah alpukat berbentuk bulat (pir) sampai lonjong (*oblong*), kulitnya licin berbintik kuning dengan ketebalan 1 mm-1,5 mm, dan pangkal buah tumpul atau meruncing, tergantung jenis dan varietas. Buah muda berwarna hijau muda dan setelah tua (matang) berubah menjadi hijau tua atau hijau kemerah-merahan. Daging buah berwarna kuning atau kuning kehijauan, strukturnya agak lunak sampai lunak dan tebal dengan berat sekitar 300gr-500gr. Dalam setiap buah alpukat hanya terdapat satu biji (Febriana, 2009). Biji bulat dengan diameter 2,5-5 cm, keping biji putih kemerahan (Materia medika, 2012).



Gambar 2.1 Tanaman alpukat (Fuadi, 2009)

2.1.4 Kandungan Biji Alpukat

Berdasarkan hasil skrining fitokimia, senyawa-senyawa metabolit sekunder yang terdapat pada biji buah alpukat adalah *alkaloid*, *tanin*, *flavonoid*, *saponin* dan *triterpenoid* (Idris *et al.*, 2009; Marlinda, 2012).

2.1.4.1 Flavonoid

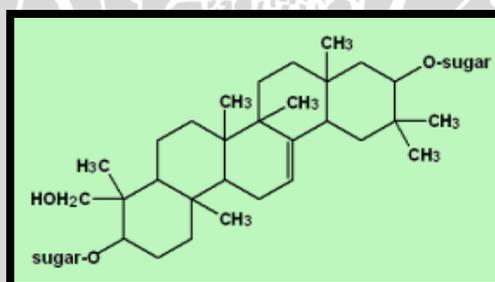
Flavonoid merupakan substansi fenolik yang berwarna dan ditemukan pada banyak tumbuhan tingkat tinggi. Lebih dari 3000 macam flavonoid telah diisolasi dari ekstrak berbagai tumbuhan. Flavonoid dibagi menjadi 12 subgrup sesuai struktur kimianya yaitu *flavines*, *flavonols*, *isoflavones*, *anthocyanins*, *anthocyanidins*, *leucoanthosyanins*, *chalcones*, *dihydrochalcones*, *aurones*, dan *catechins*. Flavonoid mempunyai macam efek antitumor, anti HIV, immunostimulant, antioksidan, analgesik, antiradang (antiinflamasi), antivirus, antifungal, antidiare, antihepatotoksik, antihiperlipidemik, dan sebagai vasodilator (Uxiana, 2009).

Efek flavonoid sebagai antimikroba diduga karena kemampuannya berikatan dengan protein ekstraselular dan membran sitoplasma dari kuman.

Semakin lipofilik suatu flavonoid, maka semakin kuat daya rusak flavonoid tersebut terhadap membran sitoplasma kuman (Tsuchiya *et al.*, 1996)

2.1.4.2 Saponin

Saponin memiliki sifat yang dapat merusak membran sel bakteri secara utuh karena terdapat kombinasi antara hidrofobik triterpene dan glukosa hidrofilik sehingga mempunyai kemampuan sebagai deterjen. Saponin berperan dalam merusak membran sel bakteri dengan cara berikatan dengan kompleks polisakarida pada dinding sel (Hopkins, 1999). Saponin juga dapat menghemolisis sel darah dan diketahui bahwa membran bakteri menyerupai membran sel darah merah sehingga saponin dapat melisiskan membran sel bakteri (Lingga *et al.*, 2005). Selain itu saponin juga dapat bekerja dengan menghambat DNA *polymerase* sehingga terjadi gangguan pada sintesa asam nukleat bakteri (Davidson, 2004).



Gambar 2.2 Struktur Kimia Saponin

(<http://www.phytochemicals.info/phytochemicals/saponins.php>)

2.1.4.3 Tanin

Tanin merupakan salah satu senyawa metabolit sekunder yang terdapat pada tanaman. Tanin tergolong senyawa polifenol dengan karakteristiknya yang dapat membentuk senyawa kompleks dengan makromolekul lainnya. Tanin dibagi menjadi dua kelompok yaitu tanin yang mudah terhidrolisis dan tannin terkondensasi. Tanin yang mudah terhidrolisis merupakan polimer *gallic* atau

ellagic acid yang berikatan ester dengan sebuah molekul gula, sedangkan tanin terkondensasi merupakan polimer senyawa flavonoid dengan ikatan karbon-karbon (Jayanegara, 2008). Tanin diketahui mempunyai beberapa khasiat yaitu sebagai astringen, anti diare, anti bakteri dan antioksidan. Tanin memiliki peranan biologis yang kompleks mulai dari pengendap protein hingga pengkhelat logam. Tanin juga dapat berfungsi sebagai antioksidan biologis (Malangngi, 2012).

Cara kerja tanin sebagai antimikroba adalah dengan menghambat enzim esensial yang diproduksi mikroba (Cheeks, 2000). Tanin dapat bereaksi dengan protein membentuk *co-polymer* yang tidak larut dalam air. Hal ini dapat menyebabkan presipitasi protein penting pada bakteri (Lingga *et al.*, 2005). Tanin dapat mempresipitasi protein dengan membentuk kompleks dengan protein melalui kekuatan non-spesifik seperti ikatan hidrogen dan efek hidrofobik dengan pembentukan ikatan kovalen (Naim, 2004).

Proses presipitasi protein bakteri oleh tanin dilaporkan dapat menyebabkan inaktivasi enzim-enzim yang diproduksi oleh bakteri, dalam hal ini *S. aureus*, yakni *protease*, *hyaluronidase*, dll serta terjadi inaktivasi protein transport dinding sel bakteri. Banyak enzim dari bakteri baik dalam bentuk filtrat kultur ataupun dalam bentuk murni dapat diinhibisi oleh tannin (Akiyama *et al.*, 2001; Afsana *et al.*, 2003; Funatogawa *et al.*, 2004). Akibat dari inaktivasi *protease*, maka protein menjadi tidak terdegradasi sehingga bakteri tidak dapat menyerap protein dari cairan sel (Lingga *et al.*, 2005). Tanin juga dapat merusak dinding sel bakteri dengan berikatan dengan polisakarida dinding sel bakteri dan menginaktivasi *adhesin* bakteri (Naim, 2004). Aksi tanin terhadap dinding sel bakteri ini dapat membuat tanin bersifat bakteristatik atau bakterisidal (Akiyama *et al.*, 2001).

2.1.4.4 Alkaloid

Alkaloid merupakan salah satu dari keluarga besar substansi heterisiklik nitrogen yang ditemukan dalam tumbuh-tumbuhan. Contoh alkaloid adalah atropin, morfin, nikotin, quinin, kafein, kokain, dan striknin (Hawley, 1987).

Banyak diantaranya aktif secara farmakologi. Kebanyakan alkaloid memiliki efek racun seperti strikinin dan kolkisin, tetapi ada sebagian yang berguna dibidang medis, seperti opium yang digunakan sebagai anestesi dan analgesik (Omulokuli *et al.*, 1997).

Alkaloid bersifat antibakteri dengan mengganggu proses replikasi DNA dengan menginaktivasi enzim yang berperan pada proses pemasangan nukleotida pada pita DNA tunggal setelah dua pita induk DNA bakteri terpisah (Naim, 2005).

2.1.4.5 Triterpenoid

Triterpenoid adalah senyawa yang kerangka karbonnya berasal dari enam satuan *isoprena* C₅ dan secara biosintesis diturunkan dari hidrokarbon C₃₀ asiklik, yaitu skualena. Senyawa ini berstruktur siklik yang rumit, dan kebanyakan berupa alkohol, aldehida atau asam karboksilat. Triterpenoid berupa senyawa tanpa warna, berbentuk kristal, seringkali bertitik leleh tinggi dan aktif optik, yang umumnya sukar dicirikan karena tak ada kereaktifan kimianya. Uji yang banyak digunakan ialah reaksi Lieberman-Burchard (anhidrida asetat-H₂SO₄ pekat) di mana mayoritas triterpenoid memberikan warna hijau biru (Sukadana, 2008). Contoh dari senyawa golongan triterpenoid yaitu *camphor*, *capsaicin*, dan *artemisin* (Cowan, 1999). Sebagian besar triterpenoid terdapat pada tanaman sebagai *saponin glycoside* di mana triterpenoid berikatan dengan molekul glukosa (Klein, 2004). Triterpenoid sangat mudah memasuki membran sel bakteri

dengan cara memecah lipid sehingga terjadi peningkatan permeabilitas dan kerusakan struktural membran sel bakteri. Triterpenoid juga mengganggu proses-proses kimia intraseluler bakteri yakni dengan mempengaruhi banyak *ligand* dan kofaktor kimia intrasel (Klein, 2004)

2.1.5 Sifat Kelarutan Bahan Aktif dalam Biji Alpukat

Senyawa aktif antimikroba dalam biji alpukat alkaloid, saponin, tanin, flavonoid dan triterpenoid memiliki sifat kelarutan yang berbeda satu sama lain. Flavonoid dapat larut dalam air dan alkohol (Uxiana, 2009). Sedangkan saponin merupakan senyawa yang sebagian larut dalam air dan sebagian larut etanol dan methanol (Hopkins, 1999). Alkaloid dapat larut dalam metanol, ethyl acetate, chloroform dan etanol tetapi tidak larut dalam petroleum ether (Idris *et al.*, 2009; Marlinda, 2012). Tanin dapat larut dalam air dan alkohol tetapi tidak larut dalam pelarut organik (Akiyama *et al.*, 2001). Sedangkan Triterpenoid dapat larut dalam metanol, methanol, ethyl acetate chloroform dan petroleum ether (Farida, 2007; Idris *et al.*, 2009).

2.1.6 Pemakaian Dalam Pengobatan

Kandungan potasium pada alpukat bermanfaat mengontrol tekanan darah, detak jantung, dan kesehatan sistem saraf. Daun mudanya sering digunakan sebagai bahan ramuan obat sakit ginjal (Febriana, 2009). Perasan daun alpukat dan fraksi yang larut dalam aseton berefek diuretik pada tikus, ekstrak daunnya mempunyai kemampuan menghambat pertumbuhan bakteri *Streptococcus viridans* (Sudarsono, 2002). Sedangkan biji alpukat memiliki efek hipoglikemik dan dapat digunakan untuk pengobatan secara tradisional dengan cara dikeringkan kemudian dihaluskan, dan air seduhannya dapat diminum. Biji alpukat dipercaya dapat mengobati sakit gigi, maag kronis, hipertensi dan

diabetes melitus. Beberapa penelitian yang telah dilakukan menunjukkan bahwa biji alpukat memiliki kandungan berbagai senyawa berkhasiat, salah satunya adalah efek anti diabetes melalui kemampuannya menurunkan kadar glukosa darah (Malanggi *et al.*, 2012).

2.2 Tinjauan Mengenai *S. aureus*

2.2.1 Epidemiologi Infeksi *S. aureus*

Staphylococcus adalah parasit manusia yang terdapat dimana-mana. Sumber utama infeksi adalah lesi manusia, benda yang terkontaminasi bakteri dari lesi itu, dan saluran pernafasan serta kulit manusia. Penyebaran infeksi melalui kontak langsung bertambah penting di rumah sakit, karena sebagian besar karyawan dan penderita mengandung stafilokokus yang resisten terhadap antibiotika pada hidung atau kulit mereka. Kebersihan, higiene, dan penanganan lesi secara aseptik dapat mengendalikan penyebaran bakteri dari lesi, tetapi hanya ada sedikit cara untuk mencegah penyebaran stafilokokus dari para pembawa bakteri. Aerosol (misalnya glikol) dan penyinaran ultraungu terhadap udara tidak banyak berguna (Jawetz *et al.*, 2005).

S. aureus merupakan satu patogen terpenting yang paling luas penyebarannya di rumah sakit. *S. aureus* merupakan sebagian permasalahan dalam keperawatan. *S. aureus* merupakan penyebab infeksi yang relative ringan sampai yang dapat mengancam jiwa. Infeksi yang relative ringan antara lain infeksi kulit dan otitis media. Infeksi yang mengancam jiwa antara lain pneumonia, bakteremia, dan endokarditis. Infeksi *S. aureus* dapat juga disebabkan oleh kontaminasi langsung pada luka, misalnya pada infeksi luka pasca bedah atau infeksi setelah trauma (Brooks *et al.*, 2004).

2.2.2 Taksonomi

Kingdom	: Bacteria
Phylum	: Firmicutes
Class	: Bacilli
Order	: Bacillales
Family	: Staphylococcaceae
Genus	: Staphylococcus
Species	: <i>S. aureus</i>

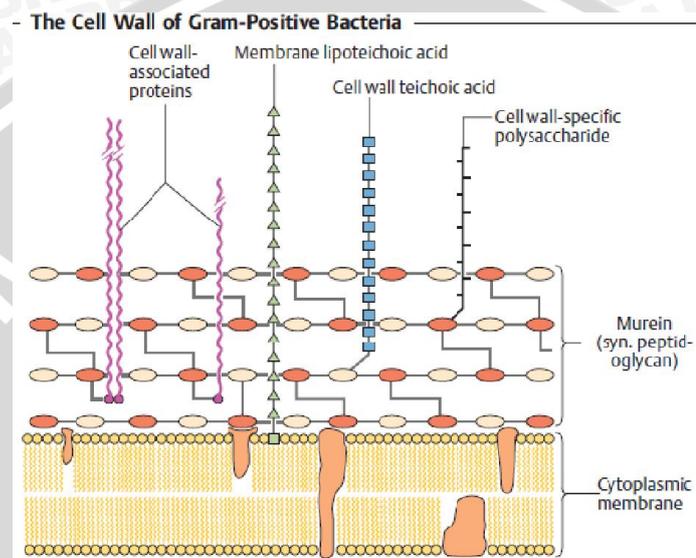
(De Vos *et al.*, 2009)

2.2.3 Morfologi *S. aureus*

Staphylococcus berbentuk bulat (spheres) atau kokus dengan diameter 0,4-1,2 μm (rata-rata 0,8 μm). Bakteri ini tersusun bergerombol seperti anggur. Pada pewarnaan dari perbenihan padat dan lepas sendiri, berpasangan atau rantai pendek yang pada umumnya terdiri lebih dari empat sel pada perbenihan cair (Dzen *et al.*, 2003). *Staphylococcus* tidak motil dan tidak membentuk spora bila dipengaruhi obat-obat seperti penisilin, *Staphylococcus* akan lisis (Brooks *et al.*, 2007).

Sel dikelilingi oleh membran unit yang disebut membran sitoplasma dan pada mikrofografi elektron, dinding bakteri di luar membran sitoplasma tampak tersusun atas lapisan tebal (hingga 80nm) yang sedikit lebih homogen. Dinding sel bakteri ini mengandung peptidoglikan, asam teikoat, dan asam lipoteikoat (Tolan, 2009). Peptidoglikan menyusun 30% massa kering dinding sel bakteri. Asam lipoteikoat terikat pada membran sitoplasma sedangkan asam teikoat berikatan secara kovalen dengan peptidoglikan. Asam teikoat diduga berperan dalam proses autolisis dan pembelahan sel serta dapat bersifat antigenik bagi

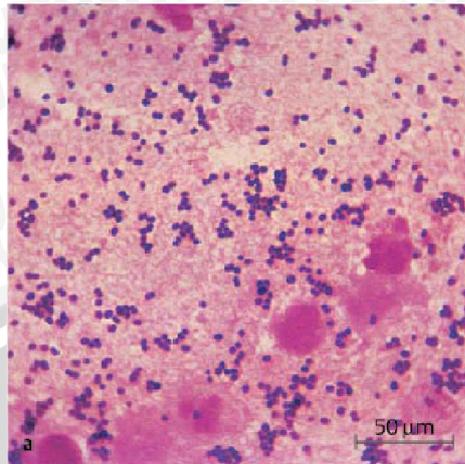
manusia (Kayser *et al*,2005). Di bagian dalam dari dinding sel terdapat membran plasma yang keduanya dipisahkan oleh ruang periplasmik. *Penicilin binding proteins* (PBPs) merupakan protein pada membran sel yang berfungsi untuk membangun lapisan peptidoglikan (Katzung *et al.*, 2004)



Gambar 2.3 Struktur Dinding Sel *S. aureus*
(Kayser *et al.*, 2005)

2.2.4 Identifikasi *S. aureus*

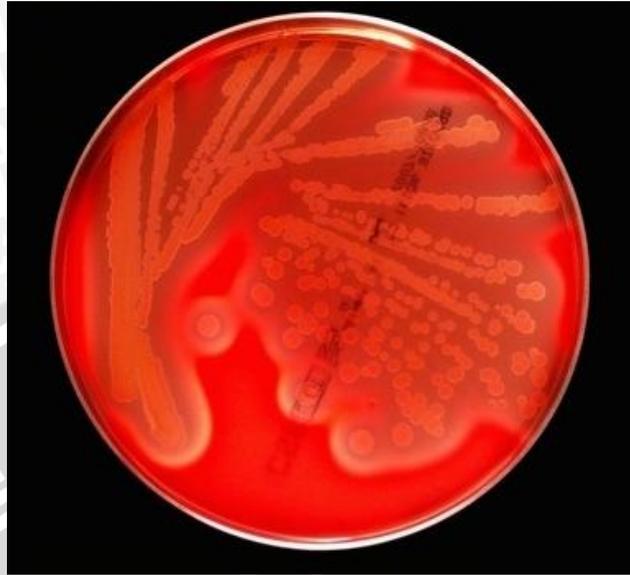
Bakteri yang berasal dari perbenihan cair bisa terlihat bentukan yang lepas sendiri-sendiri, berpasangan atau rantai pendek yang pada umumnya terdiri lebih dari empat sel. Dengan pewarnaan Gram bersifat Gram positif. Namun dalam keadaan tertentu pula dapat bersifat Gram negatif, misalnya, organisme yang berasal dari bagian tengah koloni, organisme yang mengalami fagositosis oleh sel, dan organisme yang berasal dari perbenihan yang sudah tua (Dzen *et.al*, 2003)



**Gambar 2.4 Pewarnaan Gram *S. aureus* perbesaran 1000x
(Kayser *et al.*, 2005)**

Medium NAP penting untuk mengetahui pembentukan pigmen dan *S. aureus* akan membentuk pigmen berwarna kuning emas. Koloni akan berbentuk bulat dengan diameter 1-2 mm, cembung tepi rata, permukaan mengkilat dan memiliki konsistensi lunak. Pembentukan pigmen paling baik bila dibiakkan dalam medium ini pada suhu kamar (20°C-25°C). Pigmen ini bersifat mudah larut alkohol, eter dan benzene, bersifat lipochrome, tetap tinggal dalam koloni, tidak berdifusi kedalam medium. Umumnya bakteri yang membentuk warna kuning emas (aureus) adalah patogen, namun hubungan antara warna pigmen dengan patogenisitas tidak selalu tetap. Pigmen tidak terbentuk dalam kondisi anaerob dan perbenihan cair (Dzen *et al.*, 2003).

Medium BAP dipakai rutin, koloni akan terlihat lebih besar dan pada galur yang virulen akan tampak zona hemolisis jernih disekitar koloni (Dzen *et al.*, 2003).



**Gambar 2.5. Kultur bakteri *S. aureus* pada media BAP
(www.bacteriainphoto.com)**

Bakteri *S. aureus* memproduksi enzim katalase, yang merupakan pembeda dengan golongan *Streptococci*. Bakteri *S. aureus* juga memproduksi asam laktat hasil fermentasi karbohidrat namun tidak membentuk gas. Selain itu, bakteri ini bersifat koagulan terhadap plasma darah karena terdapat produksi enzim koagulase yang dapat bereaksi dengan fibrinogen dan enzim ekstraseluler *staphylocoagulase* yang dapat bereaksi dengan *prothrombin* sehingga terbentuk *staphylothrombin*. 97% dari isolat *S. aureus* memiliki kedua bentuk koagulase tersebut (Tolan,2009).

Bakteri ini juga dapat memfermentasikan mannitol dengan terbentuknya halo berwarna kuning di sekitar koloni bakteri (Brooks *et al.*, 2007).

Tabel 2.1 Tes-Tes yang Dilakukan untuk Membedakan *S. aureus* dengan *Staphylococcus sp* yang lain

Tes	<i>S. aureus</i>	<i>S.epidermidis</i>	<i>S.saprophyticus</i>
Koagulase	+	-	-
Produksi asam pada fermentasi manitol	+	-	+
Pertumbuhan anaerobik	+	+	-
Hemolisis	+	-	-

(Brooks *et al.*, 2007)

2.2.5 Struktur Antigen

Bakteri ini mengandung antigen polisakarida dan protein serta substansi-substansi lain yang penting pada struktur dinding selnya. Polisakarida pada *S. aureus* berupa peptidoglikan yang tersusun atas beberapa subunit dan berperan dalam membentuk eksoskeleton dinding sel bakteri yang kaku. Peptidoglikan dapat dirusak menggunakan asam kuat atau pemaparan terhadap lisosom. Dalam pathogenesis infeksi, peptidoglikan dapat menginduksi produksi IL-1 (*interleukin-1*) yang merupakan pirogen *endogen* (substansi untuk meningkatkan suhu tubuh) dan *opsonic antibody* oleh monosit. Peptidoglikan ini juga bisa berfungsi sebagai kemoatraktan untuk leukosit *polymorphonuclear*, beraktivitas seperti endotoksin, dan mengaktivasi komplemen (Brooks *et al.*, 2007).

Antigen lain yang dimiliki oleh *S.aureus* adalah asam teikoat yang merupakan polimer dari gliserol atau ribitol fosfat. Asam teikoat ini dapat bersifat antigenik karena terhubung ke peptidoglikan. Antibodi terhadap asam teikoat ini

dapat dideteksi contohnya pada infeksi *S.aureus* pada katup jantung (Brooks *et al.*, 2007). Seperti Peptidoglikan, asam teikoat juga dapat mengaktifasi komplemen melalui *alternative pathway* dan menstimulasi makrofag untuk mensekresikan sitokin (Kayser *et al.*, 2005).

2.2.6 Toksin dan Enzim

Staphylococcus dapat menyebabkan penyakit berkat kemampuannya melakukan pembelahan dan menyebar luas ke dalam jaringan dan melalui produksi beberapa bahan ekstraseluler. Beberapa dari bahan tersebut adalah enzim yang berupa toksin:

- a. Katalase: enzim yang mengubah hidrogen peroksida menjadi air dan oksigen. Tes katalase berguna untuk membedakan *Staphylococcus* dan *Streptococcus*.
- b. Plasma Koagulase: merupakan enzim yang berfungsi mirip dengan *thrombin* untuk mengubah *fibrinogen* menjadi *fibrin*. Dengan adanya *fibrin* yang menyelubungi bakteri akan mengganggu proses fagositosis.
- c. α -Toxin: termasuk eksotoksin yang mempunyai efek mematikan untuk sistem saraf pusat, merusak membran yang dapat menyebabkan hemolisis, dan dapat menyebabkan nekrosis pada kulit.
- d. *Leukosidin*: toksin ini bersifat mematikan terhadap sel darah putih. Merusak mikrofaag dan makrofag dengan mekanisme degranulasi.
- e. *Eksofoliatin*: mengakibatkan *epidermyolisis* sehingga terjadi deskuamasi pada sindrom lepuh kulit. Toksin ini mengencerkan matriks mukopolisakarida pada epidermidis sehingga mengakibatkan *epidermyolisis*.

- f. Enterotoksin: enterotoksin jenis (A-E, H, G, I) dapat menimbulkan sindrom keracunan makanan. Berbagai enterotoksin ini tahan panas (tahan pendidihan selama 30 menit) dan tahan terhadap daya kerja enzim-enzim usus. Enterotoksin ini dihasilkan ketika bakteri tumbuh pada makanan yang mengandung karbohidrat dan protein.
- g. Toksik Syok Sindrom Toksin-1(TSST-1): diproduksi oleh sekitar 1% galur dari *Staphylococcus*. TSST-1 merupakan superantigen yang memicu mitosis dari limfosit T sehingga terjadi produksi sitokin yang masif yang akhirnya memunculkan gejala toksik syok.

(Brooks *et al.*, 2005; Kayser *et al.*, 2005)

2.2.7 Daya Tahan

Diantara bakteri yang tidak membentuk spora, *Staphylococcus* adalah yang paling tahan terhadap bahan-bahan kimia, sehingga galur *Staphylococcus* tertentu digunakan untuk standart tes evaluasi bahan-bahan antiseptika atau antibiotika, misalnya *S.aureus* ATCC 29213. Dalam suhu kamar dalam pada agar miring atau keadaan beku, bakteri tersebut dapat bertahan hidup sampai beberapa bulan, sedangkan dalam keadaan kering pada pus dapat hidup 14-16 minggu. Relatif tahan terhadap pemanasan 60°C selama 30 menit. Daya tahan terhadap bahan-bahan kimia bervariasi, misalnya dalam fenol 2% dapat mati dalam waktu 15 menit sedangkan dalam hidrogen peroksida 3% mati dalam waktu 3 menit dan dalam tingtura iodium mati dalam 1 menit (Dzen *et al.*, 2003)

2.2.8 Patogenisitas

40-50% manusia merupakan pembawa *S. aureus* dalam hidungnya. Stafilocokus juga biasa ditemukan di pakaian, kasur, dan benda lainnya yang biasa dipakai manusia. Kemampuan patogenik galur *S. aureus* tertentu merupakan gabungan faktor-faktor ekstraseluler, toksin-toksin, serta sifat-sifat invasif galur itu. Pada satu akhir spektrum penyakit adalah keracunan makanan oleh stafilocokus, akibat termakannya enterotoksin yang sudah terbentuk; sedangkan bentuk akhir lainnya adalah bakteremia stafilocokus dan abses yang tersebar di seluruh organ. Peran serta potensial berbagai zat ekstraseluler pada patogenesis ternyata dari sifat kerja masing-masing faktor. Prototipe lesi stafilocokus adalah furunkel atau abses setempat lainnya. Kelompok *S aureus* yang tinggal dalam folikel rambut menimbulkan nekrosis jaringan (faktor demonekrotik). Koagulase dihasilkan dan mengkoagulase fibrin disekitar lesi dan di dalam pembuluh limfe, mengakibatkan pembentukan dinding yang membatasi proses dan diperkuat oleh penumpukan sel radang dan kemudian jaringan fibrosis. Di tengah-tengah lesi, terjadi pencairan jaringan nekrotik (dibantu oleh hipersensivitas tipe lambat) dan abses mengarah pada daerah yang daya tahannya paling kecil. Setelah cairan di tengah jaringan nekrotik mengalir keluar, rongga secara pelan-pelan diisi dengan jaringan granulasi dan akhirnya sembuh. Dari setiap fokus, organisme menyebar melalui saluran limfe dan aliran darah ke bagian tubuh lainnya. Abses dalam vena, yang disertai trombosis, sering terjadi pada penyebaran tersebut (Jawetz *et al.*, 2005)

2.2.9 Manifestasi Klinis *S. aureus*

Bakteri ini dapat menyerang seluruh tubuh. Bentuk klinisnya tergantung dari bagian tubuh yang terkena infeksi misalnya:

- a) Pada kulit dapat terjadi furunkel, impetigo, scalded skin syndrome, folikulitis
- b) Pada mata dapat terjadi konjungtivitis dan hordeolum
- c) Pada sistem pencernaan dapat terjadi tonsilitis, bronkhitis dan pneumonitis
- d) Di otak dapat terjadi meningitis dan ensefalomielitis
- e) Di tulang dapat terjadi osteomielitis
- f) Pada traktus urogenital dapat terjadi sititis dan pielitis
- g) Toxic shock syndrome merupakan keadaan yang ditandai dengan panas mendadak, diarre, syok, diffuse maculoerythematous rash, hiperemi pada konjungtiva, orofaring dan membran mukus vagina.
- h) Keracunan makanan dapat terjadi akibat menelan makanan yang telah terkontaminasi dengan enterotoksin *Staphylococcus*. Jenis keracunan makanan seperti ini tipe tosik. Masa inkubasi singkat (2-8 jam) dan gejala yang timbul biasanya muntah dan diare, tetapi biasanya sembuh spontan (dalam 24-36 jam)

(Dzen *et al.*, 2003)

2.2.10 Resistensi

S. aureus sensitif terhadap beberapa obat antimikroba. Resistensinya dikelompokkan dalam beberapa golongan yaitu:

- a) Biasanya menghasilkan enzim beta laktamase yang berada dibawah kontrol plasmid, dan mempunyai organisme resisten terhadap beberapa

penicilin (penicilin G, ampicilin, tikarsilin, piperasilin, dan obat-obat yang sama). Plasmid ditransmisikan dengan transduksi dan kadang juga dengan konjugasi (Jawetz *et al.*, 2005).

- b) Resisten terhadap nafsilin (dan terhadap metisilin dan oksasilin) yang tidak tergantung pada produksi beta laktamase. Mekanisme resistensi nafsilin berkaitan dengan kekurangan PBP (Penicilin Binding Protein) tertentu dalam organisme (Tolan, 2009).
- c) Galur *S. aureus* yang mempunyai tingkat kerentanan menengah terhadap vankomisin (kadar hambat minimum 4-5 mg/mL) inilah diisolasi di Jepang, Amerika Serikat dan beberapa negara lain dan ini sangat mendapat perhatian para klinisi. *S. aureus* pada umumnya diisolasi dari pasien yang menderita infeksi kompleks yang mendapat terapi vancomisin jangka panjang. Sering terdapat kegagalan terapi dengan vankomisin. Mekanisme resistensi berkaitan dengan peningkatan sintesis dinding sel dan perubahan dalam dinding sel serta bukan disebabkan oleh gen lain seperti yang ditemukan pada enterokokus (Brooks *et al.*, 2005)
- d) Plasmid juga dapat membawa gen untuk resistensi terhadap tetrasiklin, eritromisin, aminoglikosida dan obat-obat lainnya. Hanya pada beberapa galur *Staphylococcus*, hampir semua masih peka terhadap vankomisin (Kayser *et al.*, 2005).

2.2.11 Terapi Infeksi *S. aureus*

S. aureus cepat menjadi resisten terhadap banyak obat antimikroba dan menyebabkan masalah terapi yang sulit. Sebelum adanya ketersediaan

antibiotik, penyakit akibat invasi *S. aureus* sering berakibat fatal. Penanganan infeksi khususnya pada bakteri *S. aureus* ini telah dipercayakan kepada antibiotik yang berjenis beta laktam, macrolide, novobiocin, dan chloramphenicol, phenol dan derivatnya, serta senyawa yang mempunyai aktivitas permukaan salicylamide, carbanilide, halogen (chlor dan iodine) serta derivatnya namun bakteri *S. aureus* ini telah mampu memproduksi galur yang dapat resisten terhadap obatpilihan yang telah ada (Gillespie *et al.*, 2000; Brunton, 2006).

Pengaruh antibiotik dan penggunaannya yang tidak tepat dapat mengubah bakteri ini menjadi lebih resisten. Berdasarkan data diatas maka perlu alternatif sumber substansi baru yang bisa menggantikan obat yang sudah ada sekarang guna menghambat penyebaran kasus dan manifestasi infeksi *S. aureus* baik pada intitusi kesehatan maupun pada komunitas

2.3 Antimikroba

2.3.1 Mekanisme Umum Antimikroba

Antimikroba adalah senyawa kimia yang digunakan untuk membasmi mikroba, khususnya bakteri yang merugikan manusia. Berdasarkan sifat toksisitas selektif, ada antibakteri yang bersifat menghambat pertumbuhan bakteri, dikenal aktivitas bakteriostatik. Kadar minimal yang diperlukan untuk menghambat pertumbuhan bakteri atau membunuhnya, masing-masing dikenal dengan Kadar Hambat Minimal (KHM) dan Kadar Bunuh Minimal (KBM). Antibakteri tertentu aktivitasnya dapat meningkatkan kemampuan bakterisidal. Aktivitas antibakteri dibagi dalam lima kelompok (Widyarto, 2009)

2.3.1.1 Antibakteri yang menghambat metabolisme sel bakteri

Pada mekanisme ini diperoleh efek bakteriostatik. Antibakteri yang termasuk dalam golongan ini adalah sulfonamide, trimetoprim, asam p-aminosalisilat dan sulfon. Kerja antibakteri ini adalah menghambat pembentukan asam folat, bakteri membutuhkan asam folat untuk kelangsungan hidupnya dan bakteri memperoleh asam folat dengan mensintesis sendiri dari asam para amino benzoat (PABA). Sulfonamid dan sulfon bekerja bersaing dengan PABA dalam pembentukan asamfolat. Sedang trimetoprim bekerja dengan menghambat enzim dihidrofolat reduktase (Brooks *et al.*, 2005)

2.3.1.2 Antibakteri yang menghambat sintesis dinding sel bakteri

Dinding sel bakteri terdiri dari peptidoglikan, sintesis peptidoglikan akan dihalangi oleh adanya antibiotik seperti penisilin, sefalosporin, basitrasin, vankomisin, sikloserin. Sikloserin akan menghambat reaksi paling dini dalam proses sintesis dinding sel sedang yang lainnya menghambat di akhir sintesis peptidoglikan, sehingga mengakibatkan dinding sel menjadi tidak sempurna dan tidak mempertahankan pertumbuhan sel secara normal, sehingga tekanan osmotik dalam sel bakteri lebih tinggi daripada tekanan di luar sel maka kerusakan dinding sel bakteri akan menyebabkan lisis, yang merupakan dasar efek bakterisidal pada bakteri yang peka (Kayser *et al.*, 2005).

2.3.1.3 Antibakteri yang mengganggu membran sel bakteri

Sitoplasma dibatasi oleh membran sitoplasma yang merupakan penghalang dengan permeabilitas yang selektif. Membran sitoplasma akan mempertahankan bahan-bahan tertentu di dalam sel serta mengatur aliran keluar-masuknya bahan-bahan lain. Jika terjadi kerusakan pada membran ini

akan mengakibatkan terhambatnya pertumbuhan sel atau matinya sel (Jawetz *et al.*, 2005).

2.3.1.4 Antibakteri yang menghambat sintesis protein sel bakteri

Kehidupan sel bakteri tergantung pada terpeliharanya molekul-molekul protein dan asam nukleat dalam keadaan alamiah. Jika kondisi atau substansi yang dapat mengakibatkan terdenaturasinya protein dan asam nukleat dapat merusak sel tanpa dapat diperbaiki kembali. Suhu tinggi dan konsentrasi pekat beberapa zat kimia dapat mengakibatkan koagulasi (denaturasi) yang bersifat irreversible terhadap komponen-komponen seluler yang vital ini (Widyarto, 2009).

2.3.1.5 Antibakteri yang menghambat sintesis atau merusak asam nukleat sel bakteri

Protein, DNA, dan RNA berperan penting dalam proses kehidupan normal sel bakteri. Apabila terjadi gangguan pada pembentukan atau pada fungsi zat-zat tersebut dapat mengakibatkan kerusakan total pada sel (Jawetz *et al.*, 2005)

2.3.2 Uji Kepekaan Antimikroba

Uji kepekaan kuman terhadap antimikroba secara *in vitro* diperlukan untuk membantu para klinisi untuk memberikan pengobatan yang sesuai. Pada dasarnya uji kepekaan terhadap antimikroba dapat dilakukan melalui dua cara yaitu :

2.3.2.1 Metode Difusi Cakram (*disk diffusion test*)

Pada uji *in vitro* ini digunakan cakram kertas yang mengandung antimikroba dengan konsentrasi tertentu. Prinsip dari metode ini yaitu antimikroba dijenuhkan ke dalam cakram kertas kemudian cakram kertas tersebut diletakkan pada medium perbenihan agar padat yang telah ditanami

mikroba yang akan diuji sebanyak 10^8 CFU/ml(Kayser *et al.*, 2005). Selanjutnya diinkubasi pada suhu 37°C selama 18-24 jam dan diamati zona jernih sekitar cakram kertas yang menunjukkan tidak adanya pertumbuhan mikroba (Dzen *dkk.*, 2003). Untuk mengevaluasi hasil uji kepekaan tersebut, dapat dilakukan melalui dua cara yaitu:

2.3.2.1.1 Cara Kirby Bauer

Prinsip dari cara *Kirby Bauer* ini adalah dengan membandingkan diameter dari area jernih (zona hambatan) di sekitar cakram dengan menggunakan tabel standar yang dibuat oleh NCCLS (*National Committee Centre for Laboratory Standard*). Dengan tabel NCCLS ini dapat diketahui apakah bakteri uji tersebut masuk dalam kriteria sensitif, sensitif sedang atau resisten (Dzen *dkk.*, 2003).

2.3.2.1.2 Cara Joan-Stokes

Prinsip dari cara *Joan-Stokes* ini adalah dengan membandingkan radius zona hambatan yang terjadi antara bakteri kontrol yang sudah diketahui kepekaannya terhadap antimikroba tersebut dengan bakteri yang akan diuji. Pada cara ini, prosedur uji kepekaan untuk bakteri kontrol dan bakteri uji dilakukan bersama-sama dalam satu cawan petri (Dzen *dkk.*, 2003).

Untuk interpretasi hasil, Kadar Hambat Minimum (KHM) dihubungkan dengan konsentrasi antimikroba yang diberikan dengan level dosis standar. Kalkulasi ini didasarkan pada rata-rata parameter farmakokinetik dan farmakodinamik yang telah diketahui. Interpretasi hasil juga dipengaruhi oleh pengalaman klinis yang telah dilakukan. Beberapa data klinis sangat berguna untuk membatasi antara bakteri yang *susceptible* dan yang resisten (Kayser *et al.*, 2005).

2.3.2.2 Metode Dilusi

Metode dilusi digunakan untuk menemukan Kadar Hambat Minimum (KHM) dan Kadar Bunuh Minimum (KBM) dari antimikroba. Bakteri uji yang digunakan adalah bakteri yang diencerkan sampai 10^6 CFU/ml. Terdapat dua macam metode dilusi, yaitu:

2.3.2.2.1 Dilusi Tabung

Prinsip dari metode ini menggunakan satu seri tabung reaksi dengan media cair dan bakteri yang telah diencerkan sebanyak 10^6 CFU/ml, kemudian masing-masing tabung diberi antimikroba dengan konsentrasi tertentu. Lalu diinkubasi pada suhu 37°C selama 18-24 jam, setelah itu diamati kekeruhannya. Konsentrasi terendah antimikroba pada tabung yang menampakkan kejernihan pada hasil biakan (tidak ada pertumbuhan mikroba) adalah Kadar Hambat Minimum (KHM). Selanjutnya biakan diinokulasikan pada media agar padat, lalu diinkubasi, pada suhu 37°C selama 18-24 jam, setelah itu diamati. Konsentrasi terendah antimikroba pada media agar yang ditunjukkan dengan ketiadaan pertumbuhan koloni mikroba adalah Kadar Bunuh Minimum (KBM) (Dzen *et al.*, 2003) KBM juga didefinisikan sebagai konsentrasi terendah dari biakan padat yang menunjukkan pertumbuhan koloni sebesar $\leq 0.1\%$ *original inoculum* (Baron *et al.*, 1994).

2.3.2.2.2 Dilusi Agar

Uji kepekaan mikroba yang lain adalah menggunakan metode dilusi agar. Metode dilusi agar digunakan untuk menentukan konsentrasi minimum yang dibutuhkan oleh suatu bahan antimikroba untuk menghambat atau membunuh mikroorganisme. Dalam metode ini, suspensi bakteri yang diujikan memiliki konsentrasi 10^6 CFU/ml. Pada metode ini agen antimikroba dicampurkan ke agar

kemudian ditambahkan dengan bakteri steers-foltz replicator sehingga jumlah bakteri yang digunakan adalah sekitar $10^4/10\mu\text{l}$. Nilai KHM ditentukan berdasarkan konsentrasi terendah yang tidak ditemukan pertumbuhan bakteri (Baron *et al*, 1994)

2.4 Metode Ekstraksi

Ekstraksi adalah penyarian zat-zat berkhasiat atau zat-zat aktif dari bagian tanaman obat, hewan dan beberapa jenis ikan termasuk biota laut. Tujuan ekstraksi bahan alam adalah untuk menarik komponen kimia yang terdapat pada bahan alam. Ekstraksi ini didasarkan pada prinsip perpindahan massa komponen zat ke dalam pelarut, dimana perpindahan mulai terjadi pada lapisan antar muka kemudian berdifusi masuk ke dalam pelarut. Jenis ekstraksi bahan alam yang sering dilakukan adalah ekstraksi secara panas dengan cara refluks dan penyulingan uap air dan ekstraksi secara dingin dengan cara maserasi, perkolasi dan alat soxhlet (Fitokimia UMI, 2012)

a. Ekstraksi secara soxhletasi

Sokhletasi adalah metode ekstraksi dengan menggunakan pelarut yang selalu baru yang umumnya dilakukan dengan alat khusus sehingga terjadi ekstraksi kontinyu dengan jumlah pelarut yang relatif konstan dengan adanya pendingin balik. Prinsip kerja dari sokhlet yaitu uap cairan penyari naik ke atas melalui pipa samping, kemudian diembunkan kembali oleh pendingin tegak. Cairan turun ke labu melalui tabung yang berisi serbuk simplisia. Cairan penyari tersebut sambil turun juga melarutkan zat aktif serbuk simplisia. Karena adanya sifon maka setelah cairan mencapai permukaan sifon, seluruh cairan akan kembali ke labu. Cara sokhletasi ini sangat baik digunakan untuk

mengekstrak komponen-komponen kimia yang kandungannya dalam bahan alam sangat sedikit (Fitokimia UMI, 2012).

b. Ekstraksi secara perkolasi

Perkolasi dilakukan dengan cara dibasahkan 10 bagian simplisia dengan derajat halus yang cocok, menggunakan 2,5 bagian sampai 5 bagian cairan penyari dimasukkan dalam bejana tertutup sekurang-kurangnya 3 jam. Massa dipindahkan sedikit demi sedikit ke dalam perkolator, ditambahkan cairan penyari. Perkolator ditutup dibiarkan selama 24 jam, kemudian kran dibuka dengan kecepatan 1 ml permenit, sehingga simplisia tetap terendam. Filtrat dipindahkan ke dalam bejana, ditutup dan dibiarkan selama 2 hari pada tempat terlindung dari cahaya (Fitokimia UMI, 2012)

c. Ekstraksi secara maserasi

Maserasi dilakukan dengan cara memasukkan 10 bagian simplisia dengan derajat yang cocok ke dalam bejana, kemudian dituangi dengan penyari 75 bagian, ditutup dan dibiarkan selama 1 hari, terlindung dari cahaya sambil diaduk sekali-kali setiap hari lalu diperas dan ampasnya dimaserasi kembali dengan cairan penyari. Penyarian diakhiri setelah pelarut tidak berwarna lagi, lalu dipindahkan ke dalam bejana tertutup, dibiarkan pada tempat yang tidak bercahaya, setelah dua hari lalu endapan dipisahkan (Materia Medika, 2012).

d. Ekstraksi secara refluks

Ekstraksi dengan cara ini pada dasarnya adalah ekstraksi berkesinambungan. Bahan yang akan diekstraksi direndam dengan cairan penyari dalam labu alas bulat yang dilengkapi dengan alat pendingin tegak, lalu dipanaskan sampai mendidih. Cairan penyari akan menguap, uap

tersebut akan diembunkan dengan pendingin tegak dan akan kembali menyari zat aktif dalam simplisia tersebut, demikian seterusnya. Ekstraksi ini biasanya dilakukan 3 kali dan setiap kali diekstraksi selama 4 jam (Fitokimia UMI, 2012).

e. Ekstraksi secara penyulingan

Penyulingan dapat dipertimbangkan untuk menyari serbuk simplisia yang mengandung komponen kimia yang mempunyai titik didih yang tinggi pada tekanan udara normal, yang pada pemanasan biasanya terjadi kerusakan zat aktifnya. Untuk mencegah hal tersebut, maka penyari dilakukan dengan penyulingan (Fitokimia UMI, 2012).

