

# BAB I

## PENDAHULUAN

### 1.1 Latar Belakang

Bakteri intestinal *Escherichia coli* (*E.coli*) patogen merupakan penyebab diare terbanyak ke-dua setelah rotavirus. Sebagian besar kasus infeksi akut *E.coli* penyebab diare pada anak dibawah 5 tahun disebabkan strain *Enterotoxigenic Escehrichia coli* (ETEC) yang juga merupakan penyebab utama *traveler's diarrhea* dan endemik di negara-negara berkembang. Menurut *World Health Organization* (WHO) Diare adalah penyebab kematian ke-dua pada anak dibawah usia 5 tahun (balita) setelah pneumonia atau penyakit infeksi saluran nafas lainnya. Diare menyebabkan kematian 2.195 anak setiap hari dan 525.000 anak setiap tahun di dunia.<sup>1,2,3,4</sup> Di Indonesia angka kesakitan diare secara umum sebesar 6,8% dan usia balita adalah kelompok paling tinggi menderita diare sebesar 11% dengan episode serangan diare rata-rata 3,3 kali setiap tahun.<sup>5,6</sup> Angka kematian pada anak karena diare pada usia 29 hari-11 bulan sebesar 31,4 % dan 25,2 % pada balita usia 12-59 bulan.<sup>7</sup> Tingginya angka kejadian kematian pada anak balita sebagian besar disebabkan karena malnutrisi, dehidrasi, dan infeksi berulang pada saluran pencernaan seperti diare.<sup>3</sup> Berdasarkan Penelitian Caulfield (2004) di beberapa negara berkembang termasuk Indonesia, dari 52,5% kematian pada anak disebabkan malnutrisi dan dehidrasi yang 60,7% nya berhubungan dengan diare.<sup>8</sup>

Meskipun pengobatan utama terhadap infeksi *E.coli* umumnya tidak menggunakan antibiotik, penggunaanya sangat dibatasi hanya pada beberapa kondisi tertentu untuk mengurangi durasi dan tingkat keparahan dari gejala infeksi serta mengurangi risiko penularan penyakit. Antibiotik baru diberikan untuk infeksi *E.coli* penyebab diare bila disertai dengan kondisi sakit berat, disertai penyakit kronik, malnutrisi, *immunocompromised*, dan risiko sepsis.<sup>1,9</sup> Salah satu antibiotik yang pernah digunakan untuk mengobati infeksi *E.coli* adalah ampisilin. Ampisilin dahulu pernah digunakan secara luas dalam pengobatan terhadap infeksi sebagai terapi empiris karena telah terbukti efektif melawan bakteri Gram-positif, Gram-

negatif dan bakteri *Enterobacteriaceae* seperti *E.coli*.<sup>10,11,12,13,14</sup> Namun karena penggunaan secara klinisnya yang luas, pemakaian antibiotik yang tidak bijak dan tidak rasional dapat menimbulkan efek samping obat dan resistensi antibiotik<sup>11,15</sup>

Pengobatan ampisilin terhadap infeksi *E.coli* saat ini mulai ditinggalkan karena tingginya kasus *E.coli* yang sudah resisten ampisilin. *E.coli* dikatakan resisten terhadap ampisilin jika diameter zona inhibisi yang terbentuk kurang dari 13 mm (Standar interpretasi NCCLS).<sup>13</sup> Berdasarkan penelitian Yusri (2008) didapatkan resistensi kuman *E.coli* terhadap ampisilin sebesar 53,3%, tetrasiklin 67,4%, dan sulfametoksazole-trimetoprim 87%.<sup>16</sup> Berdasarkan penelitian lain (Bruno, 2019) terdapat peningkatan persentase spesies bakteri termasuk *E.coli* yang resisten terhadap ampisilin yaitu sebesar 30-50% sejak awal antibiotik tersebut digunakan pada tahun 1960.<sup>17</sup> Masalah resistensi antibiotik ini dapat berdampak terhadap peningkatan angka kesakitan dan kematian yang semakin bermakna, hal ini menimbulkan masalah kesehatan di berbagai belahan dunia terutama negara dengan prevalensi penyakit infeksi yang tinggi seperti di Indonesia.<sup>11,15,18,19</sup>

Dengan meningkatnya strain *E.coli* yang resisten ampisilin, maka dibutuhkan suatu agen antimikroba yang dapat meningkatkan sensitivitas ampisilin. Saat ini para peneliti sudah mulai mencari solusi untuk meningkatkan sensitivitas antibiotik dengan mengembangkan strategi pengobatan melalui kombinasi antibiotik dengan produk herbal yang memiliki efek antimikroba.<sup>2,18,20,21,22,23</sup>

Beberapa produk herbal telah banyak diteliti berpotensi memiliki efek antimikroba salah satunya adalah rimpang kunyit. Senyawa aktif yang terkandung dalam rimpang kunyit (*Curcuma longa*) seperti polifenol : kurkumin, flavonoid, alkaloid, tanin dan minyak atsiri dapat berperan sebagai agen antimikroba terhadap beberapa bakteri patogen termasuk *E.coli*.<sup>24-25</sup> Penelitian Al-Daihan (2013) dengan metode *disc diffusion* menggunakan 100µl ekstrak methanol rimpang kunyit (40mg/disc) didapatkan zona inhibisi terhadap *E.coli* sebesar  $12 \pm 0,65$  mm dan ekstrak akuades sebesar  $11 \pm 0,55$  mm dibanding kontrol positif kanamisin 30µg/disc sebesar  $20 \pm 0,33$ .<sup>21</sup> Penelitian Hosea (2018) dengan metode *agar well diffusion* dalam sumur diameter 6 mm, pada konsentrasi terbesar 0,2g/ml ekstrak etanol rimpang kunyit (*Curcuma longa*) didapatkan zona inhibisi terhadap *E.coli*

sebesar 25,33 mm dan ekstrak akuades sebesar 21,33 mm dibanding kontrol positif tetrasiklin 0,5g/ml sebesar 29,67 mm.<sup>22</sup> Penelitian Rini (2018) metode *disc diffusion Kirby Bauer* ekstrak kering kunyit (*Curcuma longa* Linn.) konsentrasi terendah 15 % terhadap *Escherichia coli* memiliki zona inhibisi yang rendah yaitu sebesar 0,63 mm dan konsentrasi tertinggi 100% sebesar 1,13 mm.<sup>26</sup> Hasil penelitian Al-Daihan, Hosea, dan Rini menunjukkan bahwa zona inhibisi terhadap *E.coli* yang didapatkan pada ekstrak rimpang kunyit (*Curcuma longa*) lebih rendah dari kontrol antibiotik, dengan kata lain ekstrak rimpang kunyit (*Curcuma longa*) memiliki efek antimikroba yang rendah terhadap *E.coli*. Penelitian Putri (2016) mengatakan bahwa ekstrak rimpang kunyit (ERK) dengan spesies (*Curcuma domestica* Val.) juga memiliki efek antimikroba dalam menghambat jumlah pertumbuhan bakteri *E.coli* secara in vitro karena diduga mengandung kandungan antimikroba yang sama seperti (*Curcuma longa* Linn) yakni kurkumin dan minyak atsiri.<sup>23</sup> Sedangkan pada penelitian Kumara (2019) metode *disc diffusion* didapatkan bahwa ekstrak etanol rimpang kunyit (*Curcuma longa*) dengan konsentrasi 10%, 20%, 30%, dan 40% terhadap *Streptococcus mutans* tidak didapatkan zona inhibisi atau tidak memiliki efek antimikroba terhadap *Streptococcus mutans* jika dibandingkan dengan zona inhibisi vankomisin sebesar 23,8 mm.<sup>27</sup>

Herbal yang digunakan dalam kombinasi dengan antibiotik juga harus memiliki efek sinergis terhadap antibiotik tersebut untuk dapat meningkatkan sensitivitas antibiotik karena kombinasi agen antimikroba tidak selalu dapat meningkatkan efek antimikroba satu sama lain (efek sinergis) tetapi juga dapat bersifat saling menghambat (efek antagonis) atau bahkan tidak saling mempengaruhi (efek indifferent).<sup>2,28,29</sup> Untuk itu diperlukan penelitian lebih lanjut untuk mengetahui apakah rimpang kunyit dengan konsentrasi rendah atau tidak memiliki efek antimikroba dapat memiliki efek sinergis atau tidak.

Penelitian mengenai efek sinergis dari kombinasi herbal dan antibiotik seperti pada penelitian Azucena (2019) didapatkan bahwa kombinasi kurkumin murni (salah satu zat aktif yang terkandung dalam rimpang kunyit) dan ampisilin memiliki efek sinergis terhadap *E.coli* dengan menggunakan metode *agar diffusion*. Dari

penelitian tersebut diketahui bahwa kombinasi kurkumin murni 330 µg/ml dengan ampisilin dapat meningkatkan sensitivitas ampisilin 10 µg terhadap *E.coli* sebesar 56,2% dengan zona inhibisi sebesar  $11 \pm 1.0$  mm.<sup>2</sup> Meskipun dengan metode *agar diluton* dan *broth dilution* kurkumin 110 µg/ml, 220 µg/ml, dan 330µg/ml tidak memiliki efek antimikroba akan tetapi ketika dikombinasikan dengan ampisilin dapat memiliki efek sinergis dengan ampisilin terhadap *E.coli*.<sup>2</sup>

Pada penelitian sebelumnya, Azucena membuktikan bahwa kombinasi kurkumin dengan konsentrasi 110 µg/ml, 220µg/ml, dan 330µg/ml dengan ampisilin memiliki efek sinergis terhadap *E.coli* secara *in vitro*, namun saat ini penelitian mengenai kombinasi ekstrak rimpang kunyit dan ampisilin belum ada. Alasan memilih rimpang kunyit (*Curcuma domestica Val.*) karena mengandung senyawa aktif termasuk zat aktif kurkumin yang lebih banyak dibandingkan bagian tanaman kunyit (*Curcuma domestica Val.*) yang lain seperti batang, daun, atau bunga, selain itu rimpang kunyit juga cukup ekonomis dan banyak tersedia di berbagai tempat di Indonesia terutama di wilayah Jawa Barat khususnya Bandung, pemanfaatan kunyit juga sudah dikenal luas oleh masyarakat Indonesia dalam bentuk jamu tradisional maupun masakan.<sup>24,25</sup> Berdasarkan latar belakang diatas, untuk itu saya melakukan penelitian mengenai efek sinergis kombinasi ekstrak rimpang kunyit (*Curcuma domestica Val.*) dan ampisilin terhadap *E.coli*. Dalam hal ini dengan menggunakan konsentrasi ekstrak rimpang kunyit (*Curcuma domestica Val.*) 165 µg/ml, 330µg/ml. dan 660µg/ml.

## 1.2 Identifikasi Masalah

Identifikasi masalah dari penelitian ini adalah sebagai berikut :

- 1) Apakah ekstrak rimpang kunyit (*Curcuma domestica Val.*) memiliki efek antimikroba terhadap *Escherichia coli* secara *in vitro*
- 2) Apakah kombinasi ekstrak rimpang kunyit (*Curcuma domestica Val.*) dan ampisilin memiliki efek sinergis terhadap *Escherichia coli* secara *in vitro*

### 1.3 Tujuan Penelitian

Tujuan dari penelitian ini adalah untuk :

- 1) Mengetahui efek antimikroba ekstrak rimpang kunyit (*Curcuma domestica Val.*) terhadap *Escherichia coli* secara in vitro
- 2) Mengetahui efek sinergis kombinasi ekstrak rimpang kunyit (*Curcuma domestica Val.*) dan ampicilin terhadap *Escherichia coli* secara in vitro

### 1.4 Manfaat Penelitian

#### 1.4.1 Manfaat Akademis

Penelitian ini diharapkan dapat menambah wawasan dan pengetahuan di kalangan medis dan peneliti mengenai efek sinergis kombinasi ekstrak rimpang kunyit dan ampicilin. Penelitian ini juga dapat dijadikan referensi untuk penelitian selanjutnya.

#### 1.4.2 Manfaat Praktis

Masyarakat diharapkan dapat mengetahui dan menggunakan manfaat dari rimpang kunyit sebagai terapi kombinasi dalam pengobatan dan pencegahan terhadap infeksi bakteri, khususnya yang disebabkan oleh *E.coli*.

### 1.5 Kerangka Pemikiran

Ampicilin merupakan salah satu antibiotik jenis penisilin dan memiliki sifat bakterisidal melalui mekanisme kerja menghambat sintesis dinding sel bakteri dengan mengikat satu atau lebih PBPs (*Protein binding penisilin's*) pada bakteri sehingga menyebabkan inhibisi pada tahapan akhir transpeptidase membuat sintesis peptidoglikan dalam dinding sel terhambat dan sel bakteri akan pecah atau lisis menyebabkan kematian sel bakteri.<sup>17</sup>

Disamping itu untuk mengatasi efek bakterisidal dari ampicilin, bakteri mengembangkan suatu mekanisme resistensi. Perkembangan patogen bakteri yang

resisten terhadap ampisilin terjadi melalui beberapa strategi yaitu, mencegah (*preventing*) ampisilin untuk mencapai target PBP dengan mengurangi permeabilitas sel terhadap ampisilin, mengurangi afinitas ikatan terhadap PBP dengan merubah struktur target PBP (*altering*), menginaktivasi (*incativating*) ampisilin dengan merusak ampisilin melalui ekspresi enzim beta-laktamase, serta melalui mekanisme *efflux pump antibiotic system*.<sup>10,30,31,32,33</sup>

Dengan mengkombinasikan rimpang kunyit dengan antibiotik, efek antimikroba dari rimpang kunyit diduga dapat berperan sebagai antibiotic resistance breaker (ARB) dengan mencegah atau mengatasi mekanisme resistensi bakteri sehingga antibiotik dapat bekerja secara efektif. Suatu agen antimikroba dikatakan memiliki efek antimikroba jika memiliki kemampuan untuk membunuh bakteri (bakterisid) atau menghambat pertumbuhan bakteri (bakteriostatik).<sup>34</sup>

Rimpang kunyit (*Curcuma domestica* V.) sama seperti (*Curcuma longa*) diteliti memiliki efek antimikroba karena mengandung senyawa aktif seperti polifenol (kurkumin), flavonoid, alkaloid, dan minyak atsiri. Kurkumin adalah senyawa yang paling aktif berperan sebagai agen antimikroba dengan mekanisme kerja merusak integritas dinding sel dan membran bakteri, menyebabkan peningkatan permeabilitas membran, kebocoran sel dan lisis, melalui FtsZ menghambat pembelahan sel. Kurkumin juga dapat menghambat pertumbuhan bakteri dengan menghambat metabolisme energi dengan cara menghambat pembentukan ATP bakteri.<sup>27,35,36,37,38,39,40</sup> Disisi lain senyawa flavonoid dapat merusak integritas dan menghambat sintesis dinding dan membran sel bakteri, meningkatkan permeabilitas membran, menyebabkan kebocoran sel dan lisis, menghambat pembentukan protein dan mendenaturasi protein, menghambat sintesis asam nukleat, dan menghambat metabolisme energi.<sup>41,42,43,44,45,46,47</sup> Senyawa alkaloid dapat merusak integritas dinding sel, meningkatkan permeabilitas membran, dan kebocoran intrasel, menghambat pembelahan sel, mendenaturasi protein, serta menghambat sintesis asam nukleat.<sup>41,44,48</sup> Senyawa tannin dapat merusak integritas dinding sel dan membran menyebabkan peningkatan permeabilitas sel.<sup>33,44,49</sup> Kandungan minyak atsiri dapat merusak integritas dinding sel, menghambat

sintesis membran, meningkatkan permeabilitas membran, kebocoran sel, dan lisis.<sup>25,50</sup>

Untuk dapat meningkatkan sensitivitas antibiotik, herbal yang digunakan dalam kombinasi juga harus memiliki efek sinergis terhadap antibiotik tersebut karena kombinasi agen antimikroba tidak selalu dapat meningkatkan efek antimikroba satu sama lain (efek sinergis) tetapi juga dapat bersifat saling menghambat (efek antagonis) atau bahkan tidak saling mempengaruhi (efek indifferent).<sup>2,28,29</sup> Efek sinergis adalah jika dua agen atau lebih diberikan bersama-sama dapat memperkuat efek antimikroba satu sama lain. Efek sinergis ini dapat terjadi melalui peran senyawa aktif sebagai *antibiotic resistance breaker* (ARB) dengan menghambat atau menghancurkan mekanisme resistensi bakteri sehingga memungkinkan antibiotik berfungsi dengan efektif dan membuat bakteri lebih sensitif terhadap antibiotik.<sup>51,52,53,54</sup>

Senyawa aktif yang terkandung dalam ekstrak rimpang kunyit (*Curcuma domestica Val.*) diduga berperan sebagai ARB terhadap mekanisme resistensi *E.coli*. Kurkumin dapat meningkatkan akses ampisilin dengan meningkatkan permeabilitas sel dan menghambat *efflux pump antibiotic system* pada bakteri, serta meningkatkan afinitas ampisilin dengan menghambat modifikasi struktur target PBP.<sup>35,36,37,38,39,40</sup> Senyawa flavonoid dapat meningkatkan akses ampisilin dengan meningkatkan permeabilitas sel dan mengganggu fungsi membran (*efflux pump antibiotic system*).<sup>41,42,43,44,45,46,47</sup> Disisi lain senyawa alkaloid juga dapat meningkatkan akses ampisilin dengan meningkatkan permeabilitas membran dan menghambat *efflux pump antibiotic system*, serta dengan menghambat kerja enzim.<sup>41,44,48</sup> Senyawa tannin dapat meningkatkan akses ampisilin dengan meningkatkan permeabilitas sel, serta menghambat fungsi kerja enzim (termasuk enzim ekstraseluler mikroba).<sup>33,44,49</sup> Kandungan minyak atsiri dapat meningkatkan akses ampisilin dengan meningkatkan permeabilitas membran.<sup>25,50</sup>

Dengan demikian diharapkan kombinasi ekstrak rimpang kunyit (*Curcuma domestica Val.*) dan ampisilin memiliki efek sinergis sehingga dapat mengatasi masalah resistensi ampisilin pada *Escherichia coli*.