BAB I
PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Penyakit infeksi merupakan penyakit yang terus menerus berkembang dari waktu ke waktu dan menjadi masalah di negara-negara berkembang termasuk Indonesia. Istilah penyakit infeksi di gambarkan sebagai pertumbuhan mikroorganisme dan bereplikasi di tubuh inangnya. Perubahan yang terjadi pada tubuh secara fisiologi merupakan tanda timbulnya penyakit infeksi. Penyakit karena infeksi dapat ditularkan dari satu orang ke orang atau dari hewan ke manusia dan dapat disebabkan oleh beberapa mikroorganisme seperti bakteri, virus, parasit, dan jamur yang menginfeksi kulit, pernafasan, saluran kemih, dan lain-lain (Solikhah, Darmawati and Prastiyanto, 2018).

Penyakit kulit dapat menyerang siapa saja dan dapat menyerang pada bagian tubuh mana pun. Penyakit kulit salah satu penyakit yang sering dijumpai pada negara beriklim tropis seperti Indonesia. Data Profil Kesehatan Indonesia 2010 menunjukkan bahwa penyakit kulit menjadi peringkat ketiga dari sepuluh penyakit terbanyak pada pasien rawat jalan dirumah sakit se Indonesia (Putri, Furqon and Perdana, 2018). Kejadian penyakit kulit di Indonesia masih tergolong tinggi dan menjadi permasalahan yang cukup berarti. Hal tersebut karena kurangnya kesadaran dan ketidakpedulian masyarakat terhadap lingkungan sekitar yang menyebabkan penularan penyakit kulit sangat cepat. Berbagai penyakit kulit dapat disebabkan oleh beberapa faktor seperti lingkungan dan kebiasaan sehari-hari yang buruk, perubahan iklim, virus, bakteri, alergi, daya tahan tubuh dan lain-lain (Putri, Furqon and Perdana, 2018).

Beberapa penyakit kulit yang menginfeksi manusia dapat di sebebalan flora normal yang ada di tubuh, salah satunya adalah *Staphylococcus aureus. Staphylococcus* adalah bakteri gram positif yang tersusun dalam kelompok ireguler berbentuk anggur. Organisme ini tumbuh dengan memfermentasi karbohidrat dan hidup sebagai flora normal di kulit. Beberapa dapat bersifat

patologis dengan menyebabkan supurasi, membentuk abses, berbagai infeksi piogenik, dan bahkan septikimia yang bersifat fatal. Genus *Staphylococus* memiliki 45 spesies namun yang paling sering dijjumpai adalah *Staphylococcus aureus, Staphylococcus epidermidis, Staphylococcus lugdunensis,* dan *Staphylococcus saprophyticus. Staphylococcus aureus* merupakan spesies yang bersifat koagulase positif dan merupakan bakteri pathogen bagi manusia. Spesies ini dapat menyebabkan infeksi kulit minor sampai infeksi berat yang dapat mengancam jiwa. Infeksi dari organisme *Staphylococcus aureus* dapat menyebabkan pneumonia, meningitis, empiema, endokarditis, atau sepsis dengan supurasi pada organ manapun. Pada daya invasi rendah, *Staphylococcus* nampak terlibat pada berbagai infeksi kulit seperti *Farunkel*, atau abses terlokalisasi lainnya seperti jerawat, pioderma, atau impetigo (Jawetz et al, 2018).

Furunkel atau biasa kita kenal sebagai bisul merupakan suatu peradangan akut yang dalam, terdapat di folikel rambut dan sekitarnya, membentuk nodul nyeri. Biasanya furunkel didahului atau berkembang dari folikulotis superfisialis dan sering juga menjadi abses. Penyebab dari infeksi furunkel adalah bakteri *Staphylococcus aureus* yang menjadi flora normal di kulit manusia. Furunkel terjadi akibat dari adanya garukan atau gesekan yang berujung terbentuknya mikro lesi dan menyebabkan bakteri masuk ke dalam kulit. Masuknya bakteri tersebut memicu terjadinya radang akut di dalam folikel rambut yang mengakibatkan terbentuknya nodul dan nyeri. Pengobatan yang biasanya di berikan pada infeksi bakteri penyebab Furunkel adalah antiibiotik topikal, oral, atau intravena bergantung pada luas dan keparahan peradangan yang diderita pasien (Hidayati et al, 2019).

Pengobatan antimikroba memiliki beberapa efek terhadap *staphylococcus* secarin vitro. Infeksi berat akibat *Staphylococcus aureus* memerlukan terapi intravena jangka panjang dengan penisilin yang resistan B-laktamase. Vankomisin dapat juga digunakan pada staphylococcus yang resistan terhadap nafsilin. Obat alternatif yang digunakan untuk pengobatan bakteremia dan endokarditis *methicilin-resistant Staphylococcus aureus* (MRSA) antara lain antimikroba yang lebih baru seperti daptomisin, linezolid, istin-dalfopristin. Penggunaan obat-obat

ini harus dikonsultasikan dengan dokter penyakit infeksi dikarenakan faktor dari efek samping dan farmakokinetiknya berbeda untuk setiap jenis obatnya. Amoxicillin-Clavulanate sebagai *drug of choice* dari infeksi *Staphylococcus aureus* menunjukan efek samping sebagai reaksi hipersensitivitas seperti urtikaria, demam nyeri sendi, diare, syok anafilaksis, ruam eritematosus, leukemia limfatik kronik, dan iritasi gastrointestinal. Penggunaan antibiotik juga rentan terhadap resistensi. Faktor utama penyebab resistensi antibiotik diakibatkan karena adanya penggunaan antibiotik yang irasional seperti waktu penggunaan yang terlalu singkat, dosis yang terlalu rendah, maupun kesalahan diagnosa. Konsekuensi yang dapat timbul akibat resistensi antibiotik yang utama adalah peningkatan jumlah bakteri yang mengalami resistensi terhadap pengobatan pertama. Hal tersebut mengakibatkan periode infeksi semakin memanjang juga meningkatkan kemungkinan adanya komplikasi dan kematian (Yuana, 2016; Jawetz *et al.*, 2018).

Efek samping yang ditimbulkan oleh antibiotik memicu produksi dari obat-obatan herbal yang memiliki resiko efek samping lebih sedikit. Beberapa tanaman herbal dapat digunakan sebagai pengobatan terhadap infeksi *Staphylococcus aureus*. Menurut penelitian (Lusi et al, 2016), daun Kelor juga terbukti dapat menjadi obat antibiotik untuk infeksi *Staphylococcus aureus*. Selain itu eksperimen serupa juga dilakukan oleh (Rissa et al, 2017) dengan menggunakan daun sirih hijau dan menunjukan bahwa daun sirih hijau juga terbukti dapat menjadi salah satu pilihan obat-obatan herbal untuk infeksi *Staphylococcus aureus* (Lusi et al, 2016; Rissa et al, 2017).

Beberapa penelitian menyebutkan bahwa kayu manis dapat menjadi salah satu tanaman yang dapat digunakan untuk mengobati infeksi. Tanaman kayu manis dengan nama latin *Cinnamomum Burmanni* merupakan salah satu dari banyak tanaman yang berpotensi menjadi obat antibiotik alami. bagian kulit kayu manis sendiri mengandung senyawa kimia flavanoid, saponin, tannin, dan alkanoid yang didalam beberapa penelitian dikatakan mampu menghambat pertumbuhan bakteri. Dalam penelitian yang dilakukan oleh (Angelica, 2018), ekstrak etanol yang terdapat pada daun kayu manis diketahui dapat menghambat

bakteri *Escherichia coli*. Tidak hanya Kulit, Minyak atisiri dari tumbuhan kayu manis yang mengandung sinamil aldehida, eugenol, linalool, kariofilena, dan asam sinamat juga memiliki daya hambat pertumbuhan bakteri *Staphylococcus aureus*. Menurut penelitian (Safratilofa, 2016), ekstrak daun kayu manis *(Cinnamomum burmannii)* mulai dari konsentrasi 0,5% dapat menghambat pertumbuhan *Aeromonas hydrophila*. Komposisi aktif dari minyak kayu manis akan diperoleh dengan menggunakan cara ekstraksi daun kayu manis (Qomar *et al.*, 2018; Angelica, 2018; Safratilofa, 2016).

Berdasarkan penelitian di atas, maka peneliti tertarik melakukan sebuah uji penelitian apakah ekstrak daun kayu manis (*Cinnamomum burmannii*) dapat menghambat pertumbuhan bakteri *Staphyloccous aureus* secara *in vitro*.

1.2 Rumusan Masalah

Berdasarkan latar belakang yang telah diuraikan di atas maka dirumuskan masalah sebagai berikut:

1. Apakah terdapat efek antibiotik ekstrak daun kayu manis (*Cinnamomum burmannii*) terhadap pertumbuhan bakteri *Staphyloccous aureus* secara *in vitro*?
2. Berapakah konsentrasi ekstrak daun kayu manis (*Cinnamomum burmannii*) yang paling efektif dalam menghambat pertumbuhan *Staphyloccous aureus*?

1.3 Tujuan Penelitian

1.3.1 Tujuan Umum

Untuk mengetahui efektivitas antibiotik ekstrak daun kayu manis (*Cinnamomum burmannii*) terhadap pertumbuhan *Staphyloccous aureus* secara *in vitro*.

1.3.2 Tujuan Khusus

1. Untuk mengetahui pengaruh pemberian ekstrak daun kayu manis (*Cinnamomum burmannii*) konsentrasi 25% 50% 75% 100% terhadap

diameter zona hambat pertumbuhan bakteri *Staphylococcus aureus* secara in vitro.

2. Membandingkan perbedaan diameter zona hambat pertumbuhan bakteri *Staphylococcus aureus* pada pemberian ekstrak daun kayu manis (*Cinnamomum burmannii*) dengan kontrol negatif dan kontrol positif.
3. Untuk mengetahui konsentrasi ekstrak daun kayu manis (*Cinnamomum burmannii*) yang paling efektif dalam menghambat pertumbuhan bakteri *Staphylococcus aureus* secara in vitro.

1.4 Manfaat Penelitian

Manfaat penelitian ini adalah :

1. Diharapkan dapat menambah pengetahuan dan wawasan pembaca tentang manfaat daun kayu manis (*Cinnamomum burmannii*) sebagai bahan antibakteri khususnya bakteri *Staphyloccous aureus*.

2. Hasil penelitian dapat menambah wawasan dan pengetahuan peneliti dalam penulisan karya tulis ilmiah dan mengetahui tentang pentingnya manfaat dari ekstrak daun kayu manis (*Cinnamomum burmannii*) yang dapat menghambat pertumbuhan bakteri *Staphyloccous aureus*.

3. Menjadi bahan masukan bagi institusi serta bahan bacaan dan referensi bagi mahasiswa untuk penelitian selanjutnya.

BAB II
TINJAUAN PUSTAKA

2.1 Tanaman Daun Kayu Manis (*Cinnamomum burmannii*)

2.1.1 Klasifikasi Tanaman

Tanaman kayu manis (*Cinnamomum burmannii*) dalam sistem taksonomi tumbuhan memiliki klasifikasi sebagai berikut:

Kingdom : *Plantae*
Divisi : *Gymnospermae*
Subdivisi : *Spermatophyta*
Kelas : *Dicotyledonae*
Subkelas : *Dialypetalae*
Ordo : *Policarpicae*
Famili : *Lauraceae*
Genus : *Cinnamomum*
Spesies : *Cinnamomum burmanii* (Afandi Dwi Harmoko, 2012).

Gambar 2.1 Kayu manis (*Cinnamomum burmaniii*)
(Sumber :Dokumentasi Pribadi, 2021)

2.1.2 Nama Lain Kayu Manis

Tanaman kayu manis dikenal dengan sebutan *casiavera* atau *cinnamon.* Kayu manis memiliki nama lain *Ceylon cinnamon*/ *Camphor tree* (Inggris), Camphrier/ *Baume anglais* (Prancis), Kampferbaum (Jerman), *Al-canfor* (Spanyol), dan *Long nao* (Vietnam). Di Indonesia tanaman kayu manis dikenal dengan *Cinnamon* atau nama lengkapnya *Cinnamomum burmaniii* atau dengan istilah lain *sin. C. Zeylanicum.* yang banyak mempunyai nama daerah seperti Batak (Holim), Melayu (Kayu manis), Minangkabau (Kulik manih), Sunda (Mentek), Jawa Tengah (Manis Jangan), Madura (Cingar Kanyengar, Sasak (Onte), Sumba (Kaninggu) dan Flores (Puudinga) (Idris and Mayura, 2019).

2.1.3 Morfologi Kayu Manis

Cinnamomum burmannii Tumbuhan Kayu manis yang tergolong tumbuhan kormus. Tanaman kayu manis memiliki batang yang besar dan dapat mencapai diameter 125 cm, bercabang dan berwarna abu-abu tua. Kayunya berwarna coklat muda dan bertekstur halus. Kulit batang kayu manis dapat berasal dari dahan atau ranting, Kayu manis termasuk genus *Cinnamomum* yang termasuk dari famili *Lauraceae* yang meliputi tumbuhan yang berkayu dengan bentuk daun tunggal, ordo *Polycarpicae* dan termasuk kelas *Dicotyledoneae.*

Gambar 2.2 Batang kayu manis (*Cinnamomum burmaniii*)
(Sumber: Dokumentasi Pribadi, 2021)

Daun kayu manis memiliki daun tunggal, berbentuk elips memanjang dan kaku seperti kulit. Letak daun berseling, panjang tangkai daun 0,5-1,5 cm. Panjang daun 4-14 cm, dengan lebar 1,5-6 cm. Ujung runcing, tepi rata, permukaan atas licin warnanya hijau, permukaan bawah bertepung dan warna keabu-abuan. Daun muda berwarna merah pucat.

Gambar 2.3 Daun kayu manis (*Cinnamomum burmaniii*)
(Sumber: (Lestari, 2018)

Bunga kayu manis yang berkelamin dua atau bunga sempurna Ukurannya sangat kecil, kelopak bunga berjumlah 6 helai dalam dua rangkaian. Bunganya tidak bertajuk. Benang sari berjumlah 12 helai yang terangkai dalam empat kelompok, Buahnya seperti buah buni, berbiji satu dan berdaging. Bentuknya bulat memanjang. Warna buah yang masih muda berwarna hijau tua, dan buah yang sudah tua berwarna ungu tua. Panjang buah sekitar 1,3- 1,6 cm, dan diameter 0,35- 0,75 cm. Panjang biji 0,84-1,32 cm dan diameter 0,59-6,8 cm (Idris and Mayura, 2019).

Gambar 2.4 Bunga kayu manis (*Cinnamomum burmaniii*)
(Sumber: Dokumentasi Pribadi, 2021)

2.1.4 Manfaat Daun Kayu Manis

Cinnamomum burmanii biasa digunakan sebagai bumbu masakan. Dalam beberapa penelitian, ekstrak kulit batang tanaman tersebut diketahui memiliki aktivitas antibakterial pada beberapa bakteri patogen, seperti: *Bacillus cereus*, *Listeria monocytogenes*, *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli*, dan *Salmonella anatum*. Unsur utama yang ditemukan dalam minyak atsiri batang *Cinnamomum burmanii* adalah *trans-cinnamaldehyd. Trans-cinnamaldehyde* diketahui menghambat pertumbuhan beberapa bakteri, yaitu: *P. aeruginosa*, *E. faecalis*, *Staphylococcus epidermidis*, methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA), *Klebsiella pneumoniae*, dan *Vibrio parahaemolyticus*. Selain itu komponen minyak atsiri *Cinnamomum burmanii* tersebut juga terbukti efektif sebagai antifungal terhadap beberapa fungi, termasuk *Alternaria alternata* dan *Malassezia furfur*. Selain itu, *trans- cinnamaldehyde* juga terbukti memiliki efek penghambatan terhadap pertumbuhan *Candida albicans* (Afandi Dwi Harmoko, 2012).

2.1.5 Kandungan Daun Kayu Manis

Cinnamomum burmanii mengandung minyak atsiri, tanin, kalsium oksalat, safrole, *cinneylanin*, *coumarin*, *mucilage*, resin dan gula. Komponen terbesar minyak atsiri *Cinnamomum burmanii* adalah *trans-cinnamaldehyde* (60-75%) dan eugenol (4-8%). Selain itu, kayu manis juga mengandung *cinnamic acid* dan *o-methoxycinnamaldehyde*(0,79%). Berdasarkan hasil penelitian Jailani *et al* (2015) pada bagian daun kayu manis mengandung sekitar 0,5-0,7% sinamaldehida, dengan kandungan utamanya adalah eugenol sekitar 70-95% dan sinamilasetat 3-4 %. Khasanah *et al* (2017) menyatakan bahwa daun kayu manis satu tahap mempunyai kadar minyak atsiri 9,5%, dengan senyawa aktif eugenol 59,56%, oleic acid amide 19,58%, dan benzyl benzoat 7,78%. Kandungan senyawa aktif mayoritas eugenol dalam minyak atsiri dan daun kayu manis dapat berfungsi sebagai antimikroba dan antioksidan. (Afandi Dwi Harmoko, 2012; Jailani, Sulaeman and Sribudiani, 2015; Lia Umi Khasanah, Rohula Utami, 2017).

Daun kayu manis mengandung alkaloid, flavonoid, fenolik, fenolik hidrokuinon, saponin, dan tannin.

Alkaloid berfungsi sebagai senyawa racun yang melindungi tumbuhan dari serangga atau hama dan penyakit, pengatur tumbuh atau sebagai basa mineral untuk mempertahankan keseimbanagan ion. Menurut Robinson, Senyawa alkaloid dalam bidang kesehatan memiliki efek berupa pemicu sistem syaraf, menaikan tekanan darah, mengurangi rasa sakit, antimikroba, obat penenang, obat penyakit jantung dan lainnya (Rohyani, 2015)

Flavonoid yaitu senyawa yang mudah larut dalam air untuk kerja antimikroba dan antivirus. Mekanisme kerjanya dalam menghambat bakteri dilakukan dengan cara mendenaturasi protein dan merusak membran sel bakteri dengan cara melarutkan lemak yang terdapat pada dinding sel. Senyawa ini mampu melakukan migrasi dari fase cair ke fase lemak. Terjadinya kerusakan pada membran sel mengakibatkan terhambatnya aktivitas dan biosintesa enzim-enzim spesifik yang diperlukan dalam reaksi metabolisme dan kondisi ini yang pada akhirnya menyebabkan kematian pada bakteri (Isabirye *et al.*, 2012).

Fenolik mampu berperan sebagai senyawa antibakteri karena fenol mampu melakukan migrasi dari fase cair ke fase lemak yang terdapat pada membran sel menyebabkan turunnya tegangan permukaan membran sel. Selanjutnya mendenaturasi protein dan mengganggu fungsi membran sel sebagai lapisan yang selektif, sehingga sel menjadi lisis (Lestari, 2018).

tannin bekerja dengan mengadakan komplek hidrofobik dengan protein, menginaktivasi adhesi, enzim dan protein transport dinding sel, sehingga mengganggu pertumbuhan bakteri (Lestari, 2018).

Saponin merupakan suatu glikosida yaitu campuran karbohidrat sederhana dengan aglikon yang terdapat pada bermacam-macam tanaman Saponin banyak dipelajari terutama karena kandungannya kemungkinan berpengaruh pada nutrisi saponin dapat bersifat antibakteri dengan merusak membran sel. Rusaknya membran menyebabkan substansi penting keluar sel dan juga dapat mencegah masuknya bahan-bahan penting ke dalam sel. Jika fungsi membran sel dirusak maka akan mengakibatkan kematian sel.(Arif, Wardatun and Weandarlina, 2015).

2.2. *Staphyloccous aureus*

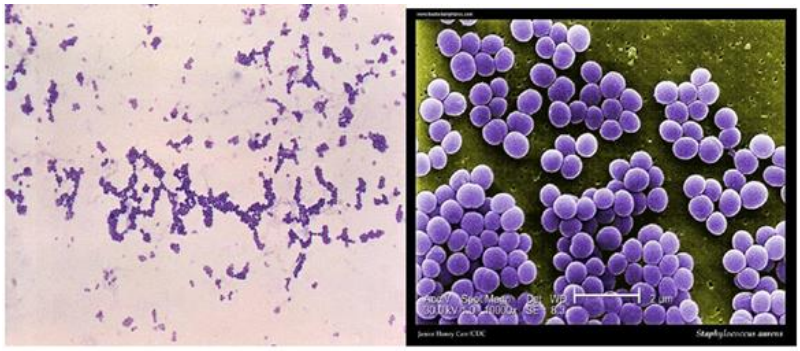
2.2.1 Taksonomi *Staphyloccous aureus*

Taksonomi dari *Staphylococcus aureus* adalah sebagai berikut:

Divisi	: Protophyta atau Schizophyta
Kelas	: Schizomycetes
Bangsa	: Eubacteriales
Suku	: Micrococcaceae
Marga	: Staphylococcus
Spesies	: *Staphylococcus aureus* (Atikah *et al*., 2013)

2.2.2 Morfologi *Staphyloccous aureus*

Staphylococcus aureus bersifat non-motil, nonspora, anaerob fakultatif, katalase positif dan oksidase negatif. *Staphylococcus aureus* tumbuh pada suhu 6,5-46º C dan pada pH 4,2-9,3. Koloni tumbuh dalam waktu 24 jam dengan diameter mencapai 4 mm. Koloni pada perbenihan padat berbentuk bundar, halus, menonjol dan berkilau. *Staphylococcus aureus* membentuk koloni berwarna abu-abu sampai kuning emas tua. *Staphylococcus aureus* membentuk pigmen lipochrom yang menyebabkan koloni tampak berwarna kuning keemasan dan kuning jeruk. Pigmen kuning keemasan timbul pada pertumbuhan selama 18-24 jam pada suhu 37º C, tetapi membentuk pigmen paling baik pada suhu kamar (20-25ºC). Pigmen tidak dihasilkan pada biak anaerobik atau pada kaldu. *Staphylococcus aureus* mudah tumbuh pada banyak pembenihan bakteri. Berbagai tingkat hemolisis dihasilkan oleh *Staphylococcus aureus* dan kadang-kadang oleh spesies bakteri lain. *Staphylococcus aureus* pada media *mannitol salt agar* (MSA) akan terlihat sebagai pertumbuhan koloni berwarna kuning dikelilingi zona kuning keemasan karena kemampuan memfermentasi mannitol. Jika bakteri tidak mampu memfermentasi mannitol, maka akan tampak zona (Davenport *et al.*, 2013).



Gambar 2.5 *Staphylococcus aureus* (Razieh Amini, 2017)

2.2.3 Patogenesis dan Gambaran Klinis *Staphyloccous aureus*

Bakteri *Staphylococcus aureus* dapat menyebabkan berbagai penyakit pada kulit, saluran pernafasan, dan saluran pencernaan pada manusia. Bakteri ini juga ditemukan di udara dan di lingkungan sekitar. Staphylococcus aureus yang patogen bersifat invasive, menyebabkan hemolisa, membentuk koagulase, dan mampu memfermentasi manitol. Kemampuan patogenik dari galur *Staphylococcus aureus* adalah pengaruh gabungan antara faktor ekstraseluler dan toksin bersama dengan sifat daya sebar invasif. Pada satu sisi semata-mata diakibatkan oleh ingesti enterotoksin, pada sisi yang lain adalah bakterimia dan penyebaran abses pada berbagai organ. Peranan berbagai bahan ekstraseluler pada patogenesis berasal dari sifat masing-masing bahan tersebut (Husna, 2018; Bergmann and Silverman, 2020).

Staphylococcus aureus memproduksi koagulase yang mengkatalisis perubahan fibrinogen menjadi fibrin dan dapat membantu organisme ini membentuk barisan perlindungan. Bakteri ini juga memiliki reseptor terhadap permukaan sel penjamu dan protein matriks (misalnya fibronektin dan kolagen) yang membantu organisme ini untuk melekat. Bakteri ini mempunyai enzim litik ekstraseluler (misalnya lipase), yang memecah jaringan penjamu dan membantu invasi. *Staphylococcus aureus* menimbulkan peradangan piogenik yang khas karena sifat destruktif lokalnya, baik lesi terletak di kulit, tulang, atau katup jantung. Beberapa strain memproduksi eksotoksin poten, yang menyebabkan

sindrom syok toksik. Enterotoksin yang diproduksi juga dapat menyebabkan diare (Husna, 2018).

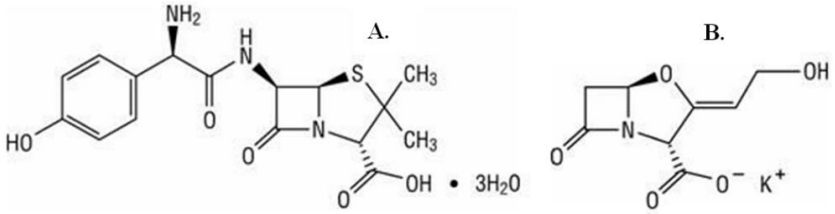
Bentuk virulen *Staphylococcus aureus* yang tahan terhadap fagositosis sebagian disebabkan oleh pembentukan kapsul secara in vivo dan sebagian karena beberapa faktor seperti enzim koagulase yang melindungi bakteri terhadap fibrin. Kemampuan komponen dinding sel seperti protein A untuk bergabung dengan bagian Fc dari IgG bertanggung jawab menghambat fagositosis strain virulen, tetapi kompleks IgG-protein A mengikat komplemen. *Staphylococcus aureus* dapat mudah difagositosis dengan antibodi yang cukup, namun sebagian besar bakteri tetap bertahan hidup dan sangat sulit untuk dieliminasi seluruhnya. Bila infeksi tidak teratasi dengan baik, lesi berat dapat terjadi pada penjamu yang imun berupa hipersensitifitas lambat tipe 1V (Husna, 2018).

2.3 Antibiotik

2.3.1 Amoxicillin-Clavulanate

Amoksisilin (amoxicillin) adalah antibiotik dengan spektrum luas, digunakan untuk pengobatan seperti infeksi pada saluran napas, saluran empedu, dan saluran seni, gonorhe, gastroenteris, meningitis dan infeksi karena *Salmonella sp*, seperti demam tipoid (Kaur, Rao and Nanda, 2011).

Clavulanate (Clavulanate) adalah beta-laktam, secara struktural terkait dengan penisilin, yang memiliki kemampuan untuk menonaktifkan beberapa enzim beta-laktamase yang biasa ditemukan pada mikroorganisme yang resisten terhadap penisilin dan sefalosporin. Secara khusus, ia memiliki aktivitas yang baik terhadap beta-laktamase yang dimediasi plasmid yang penting secara klinis yang sering bertanggung jawab atas resistensi obat yang ditransfer (Salvo *et al.*, 2009).



Gambar 2.6 Struktur Kimia Amoxicillin-Clavulanate (Attug *et al.*, 2015)

Amoxicillin-Clavulanate diabsorbsi dengan baik setelah pemberian oral, Amoxicillin-Clavulanate digunakan secara luas pada pasien rawat jalan, terutama dalam pengobatan Infeksi saluran pernafasan, selanjutnya penisilin V, itu adalah antibiotik pilihan pertama untuk pengobatan infeksi Streptococcus pyogenes. Hal ini juga dikombinasikan dengan obat Helicobacter pylori supaya lebih efektif. Amoxicillin-Clavulanate disarankan untuk pengobatan infeksi Gram-negatif yang dicurigai atau terdokumentasi yang disebabkan oleh strain penghasil β-laktamase. H. influenzae, N. gonorrhoeae, E. coli, M. catarrhalis dan proteus, Klebsiella dan Staphylococcus Aureus. Ini juga merupakan antibiotik pilihan pertama dalam situasi klinis di mana ada peningkatan perkembangan organisme penghasil β-laktamase, seperti untuk pengobatan otitis media, sinusitis, bronkitis, infeksi saluran kemih dan infeksi kulit dan jaringan lunak (Salvo *et al.*, 2009).

2.3.2 Mekanisme Kerja Amoxicillin-Clavulanate

Amoxicillin Clavulanate diserap dengan baik di saluran gastrointestinal (GI) setelah pemberian oral atau formulasi tablet. Namun, perbedaan dalam tingkat penyerapan Amoxicillin-Clavulanate di berbagai daerah saluran gastrointestinal GI telah diamati, dengan penyerapan utama di usus kecil bagian atas dan penyerapan kolon yang buruk. Bioavailabilitas oral Amoxicillin-Clavulante adalah sekitar 70-90% dan konsentrasi serum maksimum terjadi dalam 60 - 90 menit setelah pemberian. Mekanisme aksi β-laktam mengganggu sintesis peptidoglikan, komponen penting dari dinding sel bakteri gram positif. Langkah transpeptidasi terakhir dalam sintesis lapisan peptidoglikan difasilitasi oleh transpeptidase (protein pengikat penisilin). Nukleus β-laktam secara permanen mengikat protein pengikat penisilin, mencegah ikatan silang akhir (transpeptidasi) antara rantai polimer peptidoglikan linier dan mengganggu struktur dinding sel (Salvo *et al.*, 2009).

2.4 Pengukuran Efektifitas Antibiotik

Tujuan dari uji efektivitas ini adalah untuk mengetahui hasil penghambatan pertumbuhan bakteri terhadap agen antibakteri. Metode uji

efektivitas antibiotik daun kayu manis (Cinnamomum burmannii) terhadap pertumbuhan bakteri Staphyloccous aureus sebagai berikut:

2.4.1 Metode Difusi

A. Metode *disc diffusion* (*test Kirby & Bauer*) untuk menentukan aktivitas antimikroba. Piringan yang berisi agen antimikroba diletakkan pada media agar yang telah ditanami mikroorganisme yang akan berdifusi pada media agar tersebut. Area jernih mengindikasikan adanya hambatan pertumbuhan mikroorganisme oleh agen antimikroba pada permukaan media agar. Metode ini merupakan metode yang paling sering digunakan. Metode ini dipengaruhi oleh beberapa faktor fisika dan kimia, selain faktor antara obat dan organisme (misalnya sifat medium dan kemampuan difusi, ukuran molekular dan stabilitas obat). Meskipun demikian, standarisasi faktor-faktor tersebut memungkinkan melakukan uji kepekaan dengan baik. Dalam difusi agar ada tiga metode, yaitu metode silinder, metodeperforasi, dan metode cakram kertas (Atikah *et al.*, 2013).

B. *E-tes Metode.* E-tes adalah metode yang berguna untuk mengestimasi MIC (*minimum inhibitory concentration*) atau KHM (kadar hambat minimum), yaitu konsentrasi minimal suatu agen antimikroba untuk dapat menghambat pertumbuhan mikroorganisme. Metode ini menggunakan stip plastik yang mengandung agen antimikroba dari kadar terendah hingga tertinggi kemudian di letakkan pada permukaan media agar yang telah ditanami mikroorganisme. Pengamatan dilakukan pada area jernih yang ditimbulkannya yang menunjukkan kadar agen antimikroba yang menghambat pertumbuhan mikroorganisme pada smedia agar (Atikah *et al.*, 2013).

C. *Ditch-plate technique* adalah metode sampel uji beberapa agen mikroba yang diletakkan pada parit yang dibuat dengan cara memotong media agar dalam cawan petri pada bagian tengah secara membujur dan mikroba uji (maksimal 6 macam) digoreskan kearah cawan petri yang berisi agen antimikroba (Atikah *et al.*, 2013).

D. *Cupp-plate technique* adalah metode yang serupa dengan metode *disc diffusion* dengan cara membuat sumur pada media agar yang telah ditanami

dengan mikroorganisme dan diberi agen antimikroba yang telah diuji pada sumur tersebut (Atikah *et al.*, 2013).

E. *Gradient-plate technique* adalah metode yang konsentrasi agen antimikroba pada media agar secara teoritis bervariasi dari 0 hingga maksimal. Media agar dicairkan dan larutan uji tambahkan dengan campuran kemudian dituang ke dalam cawan petri dan diletakkan dalam posisi miring. Nutrisi kedua kemudian dituang diatasnya.Plate diinkubasi selama 24 jam untuk memungkinkanagen antimikroba berdifusi dan permukaan media mengering. Mikroba uji (maksimal 6 macam) digoreskan pada arah mulai dari konsentrasi tinggi ke rendah (Atikah *et al.*, 2013).

2.4.2 Metode Dilusi

Metode ini menggunakan agen antibakteri yang kadarnya menurun secara bertahap, baik itu medium cair maupun medium padat. Media kultur kemudian diinokulasi dengan bakteri uji dan diinkubasi. Langkah terakhir dari metode ini adalah melarutkan agen antimikroba pada tingkat yang menghambat atau membunuh agen antimikroba. Metode ini dibedakan menjadi dua yaitu dilusi cair (*broth dilution*) dan dilusi padat (*sold dilution*) (Cappuccino and Sherman, 2013).

A. Metode dilusi cair/ *broth dilution* adalah metode yang mengukur MIC *(Minimum Inhibitory Concentration)* atau kadar hambat minimum (KHM) dan MBC *(Minimum Bactericidal Concentration)* atau kadar bunuh minimum (KBM). Metode ini dilakukan dengan menyiapkan serangkaian pengenceran zat antimikroba dalam media cair yang ditambahkan ke mikroorganisme uji. Konsentrasi minimum larutan uji antimikroba yang tampak jernih dan tidak terdapat pertumbuhan mikroorganisme uji ditetapkan sebagai KHM. Larutan tersebut kemudian dikultur kembali dalam media cair tanpa penambahkan mikroorganisme uji atau agen antimikroba, dan diinkubasi selama 18-24 jam. Media cair bening setelah inkubasi disebut KBM (Cappuccino and Sherman, 2013).

B. Metode dilusi solid/ *solid dilution* adalah metode yang mirip dengan metode dilusi cair, tetapi metode ini menggunakan media padat (solid). Keuntungan

dari metode ini adalah bahwa konsentrasi agen antimikroba yang diuji dapat digunakan untuk menguji beberapa mikroorganisme yang diuji (Cappuccino and Sherman, 2013).

2.5 Metode Ekstraksi

Ekstraksi merupakan peristiwa pemindahan massa zat aktif dalam pelarut tersebut. Umumnya zat berkhasiat tersebut dapat ditarik, namun khasiatnya tidak berubah. Tujuan utama ekstraksi adalah mendapatkan atau memisahkan sebanyak mungkin zat-zat yang memiliki khasiat pengobatan (Ibrahim *et al.*, 2016).

2.5.1 Maserasi

Maserasi berasal dari kata "*macerace*" artinya melunakkan. Maserat adalah hasil penarikan simplisia dengan cara maserasi. Maserasi merupakan proses paling cepat dimana obat yang sudah halus memungkinkan untuk direndam dalam pelarut sampai meresap dan melunakkan susunan sel, sehingga zat-zat mudah larut. Penekanan utama pada maserasi adalah tersedianya waktu kontak yang cukup antara pelarut dan jaringan yang diekstraksi. Maserasi merupakan cara yang sederhana, maserasi dilakukan dengan cara merendam haksel simplisia dalam pelarut. Pelarut akan menembus dinding sel dan masuk kedalam rongga sel yang mengandung zat-zat aktif sehingga zat aktif akan larut, karena adanya perbedaan konsentrasi antara larutan zat aktif didalam sel, maka larutan yang pekat akan didesak keluar. Pelarut yang digunakan dapat berupa metanol, atau pelarut lain. Keuntungan ekstraksi ini adalah cara pengerjaan atau peralatan yang digunakan sederhana dan mudah diusahakan. Pelarut merupakan salah satu faktor yang menentukan dalam proses ekstraksi, sehingga pada pemilihan pelarut untuk ekstraksi mempertimbangkan banyak faktor. Terdapat dua pertimbangan utama dalam memilih jenis pelarut, yaitu pelarut harus mempunyai daya larut yang tinggi dan pelarut tidak berbahaya atau tidak beracun. Pelarut yang digunakan dalam ekstraksi harus dapat melarutkan ekstrak yang diinginkan saja, mempunyai kelarutan yang besar, tidak menyebabkan perubahan secara kimia pada komponen ekstrak, dan titik didih kedua bahan tidak boleh terlalu dekat (Ibrahim *et al.*, 2016).

2.5.2 Ultrasound-Assisted Solvent Extraction

Merupakan metode maserasi yang dimodifikasi dengan menggunakan bantuan *ultrasound* (sinyal dengan frekuensi tinggi). Wadah yang berisi serbuk sampel ditempatkan dalam wadah *ultrasonic* dan *ultrasound.*Hal ini dilakukan untuk memberikan tekanan mekanik pada sel hingga menghasilkan rongga pada sampel. Kerusakan sel dapat menyebabkan peningkatan kelarutan senyawa dalam pelarut dan meningkatkan hasil ekstraksi (Ibrahim *et al.*, 2016).

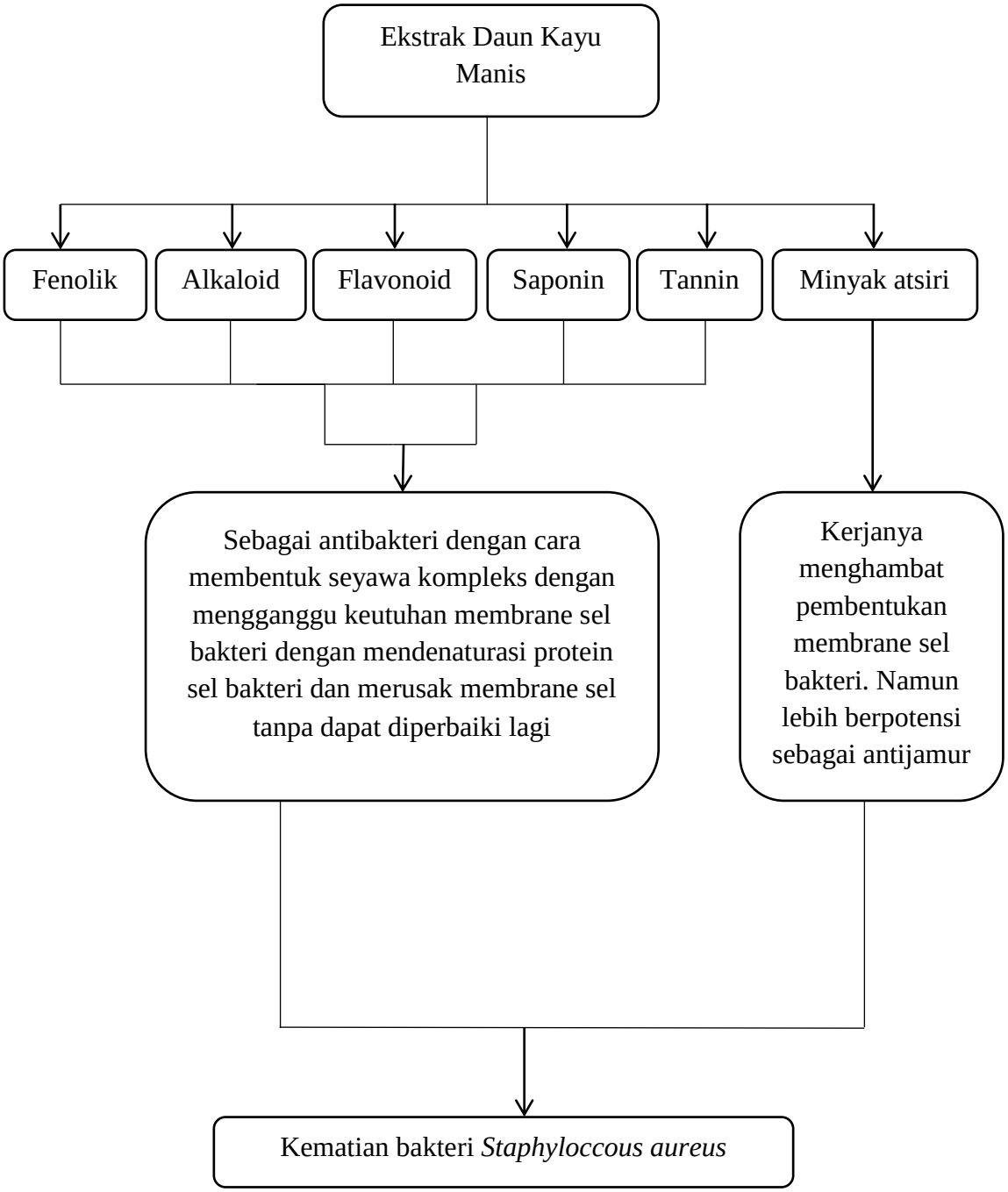
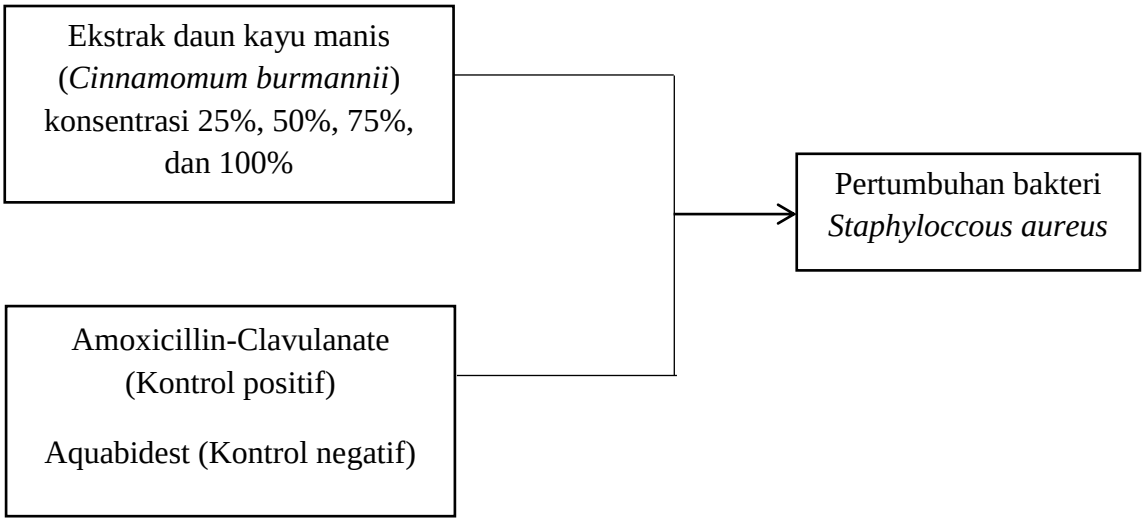
2.5.3 Perlokasi

Pada metode perkolasi, serbuk sampel dibasahi secara perlahan dalam sebuah perkolator (wadah silinder yang dilengkapi dengan kran pada bagian bawahnya). Pelarut ditambahkan pada bagian atas serbuk sampel dan dibiarkan menetes perlahan pada bagian bawah. Kelebihan dari metode ini jika sampel dalam perkolator tidak homogen maka pelarut akan sulit menjangkau seluruh area. Selain itu, metode ini juga membutuhkan banyak pelarut dan memakan banyak waktu (Prasiska, 2017).

2.5.4 Sokletasi

Metode ini dilakukan dengan menempatkan serbuk dalam sarung selulosa (dapat digunakan kertas saring) dalam klonsong yang ditempatkan di atas labu dan di bawah kondensor. Pelarut yang sesuai dimasukkan ke dalam labu dan suhu penangas diatur di bawah suhu refluks. Keuntungan dari metode ini adalah proses ekstraksi yang kontinyu, sampel terekstraksi oleh pelarut murni hasil kondensasi sehingga tidak membutuhkan banyak pelarut dan tidak memakan banyak waktu. Kerugiannya adalah senyawa yang bersifat termolabil dapat terdegradasi karena ekstrak yang diperoleh terus menerus berada pada titik didih (Prasiska, 2017).

2.6. Kerangka Teori



2.8. Kerangka Konsep Penelitian