

BAB I

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Methicillin Resistant Staphylococcus aureus (MRSA) adalah jenis *Staphylococcus aureus* (*S.aureus*) yang resisten terhadap antibiotik metisilin. *S.aureus* dari famili *Staphylococcaceae* merupakan bakteri bentuk bulat gram positif, membentuk kumpulan ireguler menyerupai anggur, pada media kultur akan membentuk koloni berwarna abu-abu sampai kuning keemasan. *S.aureus* memiliki banyak faktor virulensi seperti leukosidin, kinase, hialuronidase, protease, lipase, dan elastase yang berperan di dalam patogenesis *S.aureus* untuk bermetastasis ke berbagai organ, dan mengakibatkan terjadinya endokarditis, osteomielitis hematogen akut, infeksi paru, dan meningitis.¹⁻⁴ Penelitian sebelumnya menyebutkan *S.aureus* adalah penyebab paling sering dari abses otak, hal tersebut dapat menyebabkan komplikasi jangka panjang seperti kejang, gangguan mental dan gangguan saraf fokal sesuai dengan bagian otak yang terinfeksi.⁵

Masalah infeksi *S.aureus* dahulu dapat diatasi dengan pemberian antibakteri penisilin, namun tahun 1948 di Inggris ditemukan 60% isolat *S.aureus* telah resisten terhadap penisilin dan pada akhir tahun 1950-an angka resistensi *S.aureus* terhadap penisilin di Eropa telah mencapai lebih dari 90%. Tahun 1959 ditemukan obat pengganti penisilin yaitu metisilin, namun pada awal tahun 1960 ditemukan galur MRSA, dan menjadi salah satu penyebab utama infeksi nosokomial karena infeksi pada

luka bedah dan infeksi akibat perangkat medis. Galur tersebut diberi nama MRSA rumah sakit atau *Hospital-Acquired* MRSA (HA-MRSA).⁶ Tahun 1998, ditemukan galur MRSA yang berbeda dengan galur HA-MRSA yang disebut MRSA komunitas atau *Community-Acquired* MRSA (CA-MRSA).^{3, 4, 6}

Persentase MRSA pada berbagai rumah sakit di dunia mencapai 30-70% dari seluruh infeksi yang disebabkan oleh *S.aureus*. Penelitian lain menemukan dari 66 isolat bakteri gram positif pada pasien ulkus diabetikum, 44 di antaranya adalah *S.aureus*, 31 dari 44 isolat tersebut merupakan MRSA.⁷ Persentase MRSA di Asia cukup tinggi yaitu mencapai 70% pada tahun 2007. Kejadian MRSA di Taiwan mencapai 60%, Cina 20%, Hong Kong 70%, Filipina 5%, Singapura 60%, sedangkan di Amerika dari 94.000 kasus infeksi yang ada, sekitar 18.650 mengalami kematian akibat infeksi *S.aureus*. Infeksi MRSA di Asia Tenggara menurut *World Health Organization* (WHO) tahun 2013 yaitu mencapai 81% dan 37% mengakibatkan bakterimia dan meningitis. Data nasional di Indonesia belum diperbaharui, data terakhir pada tahun 2006 mencapai 23,5%.⁸⁻¹⁰

Resistensi *S.aureus* terhadap antibakteri golongan betalaktam disebabkan bakteri ini memiliki protein mutan *penicillin-binding protein 2a* (PBP2a atau PBP 2') yang disandi oleh gen *mecA*. PBP merupakan suatu kelompok enzim di membran sel *S.aureus* yang mengkatalisis reaksi transpeptidasi untuk membentuk anyaman rantai peptidoglikan pada dinding sel bakteri. Mutasi dari PBP2 menjadi PBP2a membuat sisi ikatan tidak dapat dikenali oleh antibiotik betalaktam, seperti metisilin dan oksasilin, sehingga menyebabkan afinitasnya terhadap antibakteri golongan betalaktam ini

menjadi sangat rendah, akibatnya MRSA mampu bertahan hidup meskipun terpapar antibakteri tersebut dalam konsentrasi tinggi.^{3, 11, 12}

MRSA dalam perkembangannya menjadi galur multi resisten, bakteri ini tidak hanya resisten terhadap antibiotik golongan betalaktam, tetapi juga antibakteri non betalaktam seperti makrolida (eritromisin), inhibitor sintesa protein (tetrasiklin, kloramfenikol) dan kuinolon.³ Pilihan terakhir dilakukan terapi dengan vankomisin yang termasuk golongan kuat dari glikopeptida, namun beberapa strain MRSA ditemukan resisten terhadap antibiotika tersebut. Berdasarkan persentase kejadian MRSA dan resistensi MRSA terhadap antibiotik yang masih tinggi, maka *World Health Organization* (WHO) menyarankan pencarian beberapa antibiotik baru untuk mengatasi masalah MRSA, pada penelitian ini memanfaatkan *Nigella sativa* (*N.sativa*).^{8, 10, 13}

N.sativa merupakan tumbuhan asli daerah Mediterania yang telah dibudidayakan di berbagai kawasan, seperti di Arab Saudi, Afrika Utara dan sebagian Asia.¹⁴ *N.sativa* memiliki fungsi yang penting dalam dunia obat, telah dilaporkan berbagai efek farmakologi yang meliputi antiparasit, antibakteri, antijamur, antivirus, antioksidan, antiinflamasi, insektisidal, antimalaria, antitumor dan dapat meningkatkan respon imun dalam tubuh.^{8, 13, 15, 16} Minyak *N.sativa* ditemukan mengandung bahan aktif timokuinon (TQ), ditimokuinon (DTQ), timohidrokuinon (THQ), timol (THY) dan tanin.^{8, 17} Minyak *N.sativa* telah terbukti memiliki efek antibakteri spektrum luas untuk melawan *Bacillus cereus*, *Bacillus subtilis*, *Bacillus pumilus*, *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus epidermis*, *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa*,

Salmonella abony.¹⁸ TQ dan THQ menyebabkan inaktivasi protein bakteri. Zat aktif tanin menginaktivasi adhesi, enzim dan protein transpor dinding sel, sehingga mengganggu pertumbuhan bakteri.⁸ THQ bekerja pada proses replikasi, fenilpropanoid mampu memicu denaturasi protein membran sel bakteri, sedangkan saponin menghambat sintesis protein bakteri.¹⁷ TQ sebagai antibakteri bekerja secara selektif, artinya tidak semua bakteri terpengaruh oleh sifat antibakterinya, akan tetapi hampir seluruh bakteri gram positif terpengaruh oleh daya antibakteri *N.sativa*. Aktivitas tertinggi terjadi pada strain *S.aureus*, baik yang sensitif maupun resisten terhadap metisilin.¹⁹

Manfaat lain dari minyak *N.sativa* adalah sebagai imunomodulator. Penelitian sebelumnya menyebutkan bahwa *N.sativa* memiliki efek potensial dalam meningkatkan imunitas seluler atau imunitas yang diperantarai oleh sel T.²⁰ Beberapa penelitian menyatakan, mayoritas subyek penelitian yang diberi *N.sativa* menunjukkan peningkatan rasio sel T CD4:CD8, peningkatan fungsi sel *natural killer* (NK) dan makrofag yang dikenal sebagai imunitas bawaan, serta meningkat produksi sitokin-sitokin seperti Interleukin-1 (IL -1), Interleukin-3 (IL-3), Interleukin-10 (IL-10), *Tumor Necrosis Factor Alpha* (TNF- α), Interleukin-6 (IL-6) dan *Vascular Endothelial Growth Factor* (VEGF).²⁰⁻²³ TNF- α yang diproduksi oleh sel *T helper1* (Th1) mengaktifkan makrofag yang berperan dalam fagositosis bakteri, sehingga peningkatan TNF- α oleh *N.sativa* akan membantu kerja makrofag sebagai fagosit. IL-10 yang dikeluarkan oleh *T helper2* (Th2) akan mengaktifkan sel B kemudian berdiferensiasi menjadi sel plasma. Sel plasma menghasilkan IgG, IgA dan IgM yang membentuk

kompleks dengan antigen bakteri sehingga meningkatkan fagositosis dan fiksasi komplemen yang berguna untuk melisiskan bakteri.²⁴

Berdasarkan penjelasan tersebut, dilakukan penelitian untuk mengetahui pengaruh minyak *N.sativa* yang memiliki efek antibakteri dan imunomodulator terhadap bakteri MRSA secara *in vitro* sebagai kombinasi terapi dengan seftriakson. Seftriakson terpilih dalam penelitian ini karena farmakokinetiknya dapat mencapai kadar yang tinggi dalam cairan serebrospinal sehingga dapat bermanfaat dalam pengobatan infeksi pada susunan saraf pusat.²⁵ Penelitian yang dilakukan oleh Eman Halawani menunjukkan bahwa kandungan TQ dan THQ yang terkandung dalam minyak atsiri *N.sativa* secara *in vitro* memiliki efek adiktif maupun sinergis terhadap beberapa antibiotik, seperti ampisilin, sefaleksin, gentamisin, tetrasiklin, kloramfenikol, *sulfamethoxazol* dan siprofloksasin, hasilnya terbentuk zona hambat yang sensitif terhadap *S.aureus* pada media *Muller-Hinton*. Dosis 3 µl dan 6 µl dari TQ diketahui dapat menghambat dan membunuh *S.aureus*, sedangkan dosis THQ yang dibutuhkan jauh lebih besar dari dosis TQ dalam menghambat dan membunuh *S.aureus* yaitu sebesar 400 µl dan 800 µl.²⁶ Kombinasi seftriakson dan *N.sativa* diharapkan memiliki efek adiktif maupun sinergis dalam menghambat pertumbuhan MRSA.

Penelitian ini merupakan penelitian eksperimental laboratorium murni dengan desain *post test only control group design* yang belum pernah dilakukan pada penelitian sebelumnya, pada penelitian ini dilakukan secara *in vivo* menggunakan MRSA ATCC 43300 0,2 ml pada mencit BALB/c jantan. Dosis minyak *N.sativa* yang digunakan mengacu pada penelitian sebelumnya yaitu 0,3 ml. Dosis ini telah terbukti sebagai

dosis yang memberikan efek terapi maksimal dan tidak menimbulkan efek samping jika digunakan *in vivo* pada mencit BALB/c.²² Dosis seftriakson menggunakan dosis manusia yaitu 1 gram untuk infeksi berat, dikonversikan ke dalam dosis mencit sehingga didapatkan hasil sebanyak 0,03 ml.²⁷ Indikator yang dinilai untuk melihat keberhasilan terapi dalam penelitian ini yaitu dengan menghitung jumlah kuman MRSA pada kultur otak.

1.2 Rumusan Masalah

Apakah terdapat pengaruh pemberian minyak *N.sativa* dan kombinasinya dengan seftriakson terhadap jumlah kuman MRSA pada kultur otak mencit BALB/c?

1.3 Tujuan

1.3.1 Tujuan Umum

Untuk mengetahui pengaruh pemberian minyak *N.sativa* dan kombinasinya dengan seftriakson terhadap jumlah kuman MRSA pada kultur otak mencit BALB/c.

1.3.2 Tujuan Khusus

1. Menganalisis pengaruh pemberian kombinasi minyak *Nigella sativa* dengan seftriakson terhadap jumlah kuman MRSA pada kultur otak mencit BALB/c.
2. Menganalisis pengaruh pemberian seftriakson terhadap jumlah kuman MRSA pada kultur otak mencit BALB/c.
3. Menganalisis pengaruh pemberian minyak *N.sativa* terhadap jumlah kuman MRSA pada kultur otak mencit BALB/c.

4. Menganalisis pengaruh pemberian kombinasi minyak *N.sativa* dan seftriakson dibandingkan dengan pemberian minyak *N.sativa* terhadap jumlah kuman MRSA pada kultur otak mencit BALB/c.

1.4 Manfaat Penelitian

Hasil penelitian ini diharapkan dapat memberikan manfaat, antara lain:

1. Mengenalkan kepada masyarakat mengenai manfaat *N.sativa* sebagai antibakteri dan imunomodulator pada infeksi MRSA.
2. Membantu meningkatkan pemanfaatan obat tradisional di masyarakat.
3. Sebagai dasar teori bagi penelitian selanjutnya mengenai manfaat kombinasi obat herbal.

1.5 Orisinalitas

Tabel 1. Orisinalitas

No.	Peneliti, Tahun	Judul	Desain Penelitian	Hasil
1.	Abdul Hannan, Sidrah Saleem, Saadia Chaudhary, Muhammad Barkaat, Muhammad Usman, 2008. ¹³	<i>Antibacterial Activity of Nigella sativa Against Clinical Isolates of Methicillin Resistant Staphylococcus aureus.</i>		Ekstrak <i>N.sativa</i> menghambat pertumbuhan MRSA secara <i>in vitro</i> .

Tabel 1. Orisinalitas (lanjutan)

No.	Peneliti, Tahun	Judul	Desain Penelitian	Hasil
2.	Freicillya Rebecca Clorinda, 2012. ⁸	Uji Kemampuan Minyak Jintan Hitam (<i>Nigella sativa</i>) Menghambat Pertumbuhan Bakteri <i>Staphylococcus aureus</i> secara <i>in vitro</i>	<i>Post test only control group design</i>	Minyak jintan hitam memiliki kemampuan menghambat pertumbuhan bakteri <i>S.aureus</i> secara <i>in vitro</i> . Semakin tinggi konsentrasi ekstrak, semakin tinggi kemampuan menghambat <i>S.aureus</i> .
3.	Aditya Amrullah, Mieke H Satari, 2013. ¹⁷	Efektivitas Daya Antibakteri Habbatussaudah terhadap <i>Staphylococcus aureus</i> Resisten Metisilin (MRSA)		Minyak <i>N.sativa</i> mampu menghambat kuman MRSA pada konsentrasi hambat minimum 1% dengan waktu kontak lebih dari 4 menit secara <i>in vitro</i> .

Penelitian ini berbeda dengan penelitian sebelumnya karena penelitian ini dilakukan secara *in vivo* pada mencit BALB/c jantan sedangkan penelitian-penelitian sebelumnya dilakukan secara *in vitro*. Perbedaan lainnya, pada penelitian ini dilakukan terapi kombinasi antara minyak *N.sativa* dengan antibiotik seftriakson. Hal serupa belum pernah dilakukan pada penelitian sebelumnya.