

BAB 2

TINJAUAN PUSTAKA

2.1 Tinjauan tentang Tanaman Pepaya (*Carica papaya L.*)

Pepaya (*Carica papaya L.*) berasal dari familiy *Caricaceae*. Pepaya merupakan tanaman obat yang memiliki pertumbuhan yang cepat dan masa hidup yang pendek, tetapi dapat memproduksi buah hampir lebih dari 20 tahun (Peter, 1991). Menurut sejarahnya, tanaman pepaya berasal dari Amerika Tengah. Beberapa literatur memastikan bahwa plasma nuftah tanaman pepaya berasal dari Meksiko dan Costa Rica para pedagang Spanyol berjasa dalam menyebarluaskan tanaman pepaya dari kawasan Amerika ke berbagai negara di dunia (Rukmana,1995).

Tumbuhan pepaya biasanya tumbuh di daerah India Utara, Filipina, Srilanka, India, Bangladesh, Malaysia, dan di negara tropical. Banyak sekali bagian dari pepaya yang bernilai komersial. Bagian berbeda dari tumbuhan pepaya (buah, daun, getah, dan biji) bisa dimakan dan bisa dijadikan obat untuk berbagai penyakit. Dalam beberapa studi, daun pepaya terbukti sebagai antisikling, dan efektif melawan ulcergastrik pada tikus, sedangkan bunga pepaya terbukti memiliki aktivitas antibakteri (Halim, *et al*, 2011)

2.1.1 Klasifikasi tanaman pepaya (*Carica papaya L.*)

Kedudukan tanaman pepaya menurut Rukmana (1995) dalam sistematik (taksonomi) tumbuhan diklasifikasikan sebagai berikut :

Kingdom : *Plantae* (tumbuh-tumbuhan)
Divisi : *Spermatophyta* (Tumbuhan berbiji)
Sub-Divisi : *Angiosperma* (Biji Tertutup)
Kelas : *Dicotyledonae* (Biji berkeping dua)

Ordo : *Caricales*
Famili : *Caricaceae*
Spesies : *Carica papaya L.*

2.1.2 Deskripsi tanaman

Pada umumnya tanaman pepaya tumbuh pada tanah lembab yang subur dan tidak tergenang air, karena akar akan cepat busuk apabila keadaan tanah tergenang air. Tanaman pepaya dapat tumbuh di daerah dari ketinggian 0-1000 meter di atas permukaan laut. Pertumbuhan tanaman pepaya termasuk cepat karena antara 10-12 bulan setelah ditanam buahnya dapat dipanen. Biji akan tumbuh setelah 12-14 hari setelah di tanam. Suhu optimal untuk pertumbuhan tanaman pepaya berkisar antara 22-26°C, suhu minimum 15°C, sedangkan suhu maksimumnya 43°C.

2.1.3 Morfologi Tanaman Pepaya (*Carica papaya L.*)

1. Batang

Pada umumnya batang pepaya (*Carica papaya L.*) memiliki batang yang bulat lurus, berbuku-buku (beruas-ruas). Di bagian tengahnya berongga atau berlubang, tidak berkayu, dan berwarna hijau. Ruas-ruas batang merupakan tempat melekatnya tangkai daun. Biasanya tanaman ini berbatang satu, dan baru bercabang bila dipotong pucuknya. Mengandung banyak getah dan air, getah ini terdapat pada semua bagian tanaman kecuali pada akar dan biji. Tinggi tanaman mencapai 10 m.

2. Akar

Akar tidak berkayu, oleh karena itu membutuhkan tanah yang gembur, serta cukup air pada musim kemarau dan sedikit air pada musim hujan (air tidak menggenang).

3. Buah

Buah berkulit tipis, tidak mudah dilepas dari daging buah. Daging buah tebal, bijinya banyak. Kulit buah berwarna hijau kalau buah masih muda dengan biji berwarna putih. Kulit buah berubah warna menjadi kuning, merah orange sampai orange bila buah sudah masak atau rasanya sedikit manis sampai manis sekali dengan biji-biji berwarna hitam.

4. Daun

Daun pepaya merupakan daun tunggal dan bertulang jari-jari bentuknya hampir seperti jari tangan melebar. Selain itu, daun pepaya memiliki warna yang lebih muda agak keputihan (Djarmiko, 1984). Menurut Kartasapoetra (2006) uraian tentang daun pepaya dapat dijelaskan sebagai berikut:

1. Garis luar helaian daunnya bulat dengan tulang-tulang yang menjari.
2. Tepi daun runcing, pangkal daun berbentuk jantung dengan cuping-cuping daun yang berlekukan tidak beraturan.
3. Helai-helai daunnya bergaris tengah sekitar 25-75 cm.

Daun pepaya adalah salah satu dari organ tanaman pepaya yang mempunyai manfaat beragam. Daun pepaya selain dapat digunakan sebagai bahan berbagai sayuran bisa digunakan sebagai lalapan dengan merebusnya terlebih dahulu untuk menghilangkan rasa pahitnya.

2.1.4 Kandungan Kimia Tanaman Pepaya

Kandungan kimia tanaman pepaya (*Carica papaya L.*) adalah sebagai berikut :

1. Bunga : mengandung seyawa flavonoid, tanin, steroid-titropenoid dan karbohirat
2. Daun : mengandung enzim papain, alkaloid karpain, pseudo-karpaina, glikosid, karposid, saponin, sakarosa, dektrosa, dan levulosa.
3. Buah : mengandung β -karotena, d-galaktosa, pektin, papain, fitokinase
4. Getah : mengandung papain, kemopapain, lisozim, lipase, dan silotransferase
5. Biji : mengandung glucoside caririn dan karpain, glucoside cacirin (Dalimartha, 2005).

2.1.5 Kandungan Kimia Daun Pepaya

1. Papain

Papain adalah suatu zat (enzim) yang dapat diperoleh dari getah tanaman pepaya dan buah pepaya muda. Getah pepaya tersebut terdapat hampir di semua bagian tanaman pepaya, kecuali bagian akar dan biji. Kandungan papain paling banyak terdapat dalam buah pepaya yang masih muda. Getah pepaya (papain) cukup banyak mengandung enzim yang bersifat proteolitik (pengurai protein) (Warisno, 2003). Getah pepaya mengandung sebanyak 10% papain, 45% kimopapain dan lisozim sebesar 20% (Winarno, 1993).

Papain adalah enzim protease yang dapat merombak struktur primer protein, yaitu ikatan antar asam amino pada rantai polimer asam amino. Enzim ini tergolong protease suhidril dan mengandung unsur yang cukup besar (1,2%)

asam-asam amino penyusun papain adalah: lisin, arginine, asam aspartate, asparagine, asam glutamate, glutamin, teonin, serin, prolin, alanine, valin, isoleusin, leusin, tirosin, fenil alanine, triptofan, sistein dan sistin (Wirahadikusumah, 1989).

Papain termasuk kedalam golongan protease sulfhidril yang aktivitasnya sangat dipengaruhi oleh adanya satu atau lebih gugus S-H pada sisi aktifnya. Gugus sulfhidril ini berperan dalam reaksi hidrolisis substrat menyangkut pembentukan ikatan kovalen tiol eter antara gugus karboksil dan sulfhidril protein papain. Papain dapat menghidrolisis amida pada residu asam amino arginin, lisin, glutamin, histidin, glisin, dan tirosin (Leung, 1996).

2. Alkaloid

Alkaloid merupakan golongan senyawa aktif dalam tumbuhan yang mengandung atom nitrogen berupa senyawa nitrogen heterosiklik (Fessenden, 1982). Penggolongan alkaloid dilakukan berdasarkan sistem cincinnya, misalnya piridina, piperidina, indol, isokuinolina dan tropana (Robinson, 1995). Senyawa alkaloid merupakan golongan senyawa aktif tumbuhan terbesar. Robinson (1998) menyatakan bahwa alkaloid dapat mengganggu terbentuknya komponen penyusun peptidoglikan pada sel bakteri, sehingga lapisan dinding sel tidak terbentuk secara utuh dan menyebabkan kematian pada bakteri.

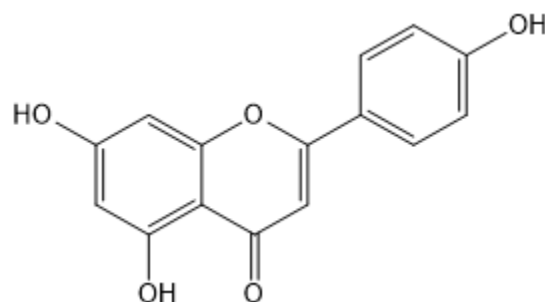
3. Flavonoid

Flavonoid merupakan kandungan khas tumbuhan hijau dengan mengecualikan alga dan *hornwort*. Flavonoid sebenarnya terdapat pada semua bagian tumbuhan termasuk daun, akar, kayu, kulit, tepung sari, nektar, bunga, buah buni, dan biji (Markham, 1988). Flavonoid merupakan senyawa polifenol.

Senyawa fenol bersifat dapat mendenaturasi ikatan protein pada membran sel, sehingga membran sel menjadi lisis dan kemungkinan fenol menembus kedalam inti sel sehingga terjadi perubahan permeabilitas sel yang dapat mengakibatkan terhambatnya pertumbuhan sel atau matinya sel (Peleczar dan Chan, 1986).

Fenol berikatan dengan protein melalui ikatan hidrogen sehingga mengakibatkan struktur protein menjadi rusak (Umar *et al.* 2012). Dinding sel bakteri tersusun dari peptidoglikan atau mukopeptida, lipopolisakarida, dan lipoprotein. Hal ini menyebabkan sel bakteri rentan bereaksi dengan flavonoid. Kerusakan membran sel menyebabkan terganggunya transpor nutrisi melalui membran sel sehingga sel mikroba mengalami kekurangan nutrisi yang diperlukan bagi pertumbuhannya (Peleczar dan Chan, 1986).

Golongan flavonoid dapat digambarkan sebagai deretan senyawa C₆-C₃-C₆ artinya kerangka karbonnya terdiri atas dua gugus C₆ (cincin benzena tersubstitusi) disambungkan oleh rantai alifatik tiga-karbon. Pengelompokan flavonoid dibedakan berdasarkan cincin heterosiklik-oksigen tumbuhan dan gugus hidroksil yang tersebar menurut pola yang berlainan pada rantai C₃. Struktur flavonoid disajikan pada Gambar 2.1 sebagai berikut :



Gambar 2.1. Struktur flavonoid (Robinson, 1995)

4. Steroid

Steroid merupakan golongan lipid yang diturunkan dari senyawa jenuh yang dinamakan siklopentanoperhidrofenantrena, yang memiliki inti dengan empat cincin. Steroid antara lain asam-asam empedu, hormon seks (androgen dan estrogen) dan hormon kortikosteroid. Steroid yang ditemukan dalam jaringan tumbuhan disebut fitosterol, sedangkan yang ditemukan dalam jaringan hewan disebut kolesterol (Robinson, 1995).

5. Tanin

Tanin adalah kelas utama dari metabolit sekunder yang tersebar luas pada tanaman. Tanin merupakan polifenol yang larut dalam air dengan berat molekul biasanya berkisar 1000-3000. Tanin mampu menjadi pengompleks dan kemudian mempercepat pengendapan protein serta dapat mengikat makromolekul lainnya. Tanin merupakan campuran senyawa polifenol yang jika semakin banyak jumlah gugus fenolik maka semakin besar ukuran molekul tanin. Secara kimia tanin dibagi menjadi dua golongan yaitu tanin terkondensasi atau tanin katekin dan tanin terhidrolisis atau tanin galat (Robinson, 1995).

6. Saponin

Saponin merupakan senyawa dalam bentuk glikosida yang tersebar luas pada tumbuhan tingkat tinggi. Saponin membentuk larutan koloidal dalam air dan membentuk busa yang mantap jika dikocok dan tidak hilang dengan penambahan asam (Harbrone, 1987). Beberapa saponin bekerja sebagai antimikroba, dikenal juga jenis saponin yaitu glikosida triterpenoid dan glikosida struktur steroid tertentu yang mempunyai rantai spirotekal. Kedua saponin ini larut dalam air dan etanol, tetapi tidak larut dalam eter (Robinson, 1995).

2.1.6 Sifat Kimiawi dan Efek Farmakologi Tanaman Pepaya

Pepaya berasa manis dan netral, buah pepaya yang matang berkhasiat sebagai pemacu enzim pencernaan, peluruh empedu, penguat lambung, sakit maag, tidak nafsu makan, sariawan, asupan seratnya membantu menjaga organ pencernaan sekaligus memperlancar Buang Air Besar (BAB). Buah pepaya mentah dapat berkhasiat untuk memperlancar Air Susu Ibu (ASI), mengatasi sembelit, keguguran, dan gangguan haid (Dawkins, 2003).

Akarnya dapat berkhasiat untuk membersihkan darah, obat malaria, dan obat cacing. Bunga pepaya dapat pula digunakan untuk obat penyakit kuning dan membersihkan darah. Bijinya mengandung senyawa yang mempunyai aktifitas antibakteri yang dapat menghambat pertumbuhan bakteri gram positif dan gram negatif serta mampu menyembuhkan penyakit kulit yang kronis (Dawkins, 2003).

Daun pepaya juga kaya akan manfaat, daun pepaya dapat digunakan sebagai bahan sayuran, meningkatkan nafsu makan, dan sebagai pelunak daging. Pada masa penjajahan Jepang ketika obat sukar diperoleh, daun pepaya digunakan untuk mengobati penyakit seperti malaria, menurunkan tekanan darah serta mampu membunuh bakteri. Sedangkan perasan daun pepaya dapat mengobati kejang perut, penyakit biri-biri, dan menurunkan panas (Kalie, 2008).

Didalam daun pepaya terdapat kandungan zat alkaloida, karpain, glukosa karpasida, dan sedikit dammar. Kandungan-kandungan inilah yang menyebabkan daun pepaya dapat digunakan sebagai bahan obat-obatan. Kandungan zat lain yang terdapat didalam daun pepaya adalah Vitamin A, Vitamin B 1, Vitamin C, kalori, protein, lemak, hidrat arang, kalsium, fosfor, besi

dan kandungan carposide yang dapat digunakan sebagai obat cacing (Nirosha, 2013).

Kandungan papain, flavonoid, alkaloid, saponin, glikosida, dan senyawa fenol dalam tanaman pepaya menyebabkan pepaya memiliki aktivitas antibakteri. Ekstrak tanaman pepaya baik bagian daun, akar, maupun batangnya memiliki aktivitas antibakteri yang lebih baik pada ekstrak organik dibandingkan dengan ekstrak air dan lebih efektif terhadap bakteri gram negative dibandingkan gram positif (Nirosha, 2013).

Namun pada penelitian Anibijuwon (2009), ditemukan bahwa ekstrak akar pepaya lebih efektif aktivitas anti bakterinya terhadap bakteri gram positif dari pada negative. Aktivitas anti bakteri tanaman pepaya meningkat pada suhu yang tinggi dan pH yang asam. Ekstrak daun pepaya terbukti menunjukkan penghambatan 100% terhadap *S. aureus* dan mengurangi jumlah *E. coli* dari 65 menjadi 24 cfu/ml (Ishiwu, 2013).

Ekstrak methanol tanaman pepaya menunjukkan efek bakterisidal paling tinggi dengan konsentrasi paling rendah pada *Salmonella typhi* yaitu dengan *Minimum Inhibitory Concentration* (MIC) 4,5 mg/ml. Nilai MIC yang rendah ini menunjukkan bahwa ekstrak tanaman pepaya memiliki efikasi yang baik terhadap bakteri tersebut (Doughari, 2007)

Pada penelitian Akujobi tahun 2010, ekstrak biji, epicarp, dan endocarp pepaya memiliki efek bakteriostatik pada *Eschericia coli* dan efek bakterisidal terhadap *Staphylococcus aureus* tetapi tidak menimbulkan efek pada *E. faecalis*. Dinyatakan pula bahwa ekstrak alkoholnya menimbulkan zona hambat yang lebih

baik, dikarenakan tingginya konsentrasi etanol menghasilkan ekstrak bakterisidal yang lebih potensial baik bagi gram positif maupun negatif.

2.1.7 Mekanisme Kerja Senyawa Daun Pepaya

Mekanisme kerja zat aktif sebagai antibakteri dengan cara meracuni protoplasma, merusak dan menembus dinding sel bakteri, selain itu dapat mengendapkan protein sel bakteri. Senyawa fenol seperti flavonoid dan alkaloid mampu menginaktifkan enzim esensial di dalam sel bakteri, walaupun dengan konsentrasi rendah. Senyawa fenol mampu memutuskan ikatan peptidoglikan pada dinding sel, yaitu dengan cara merusak ikatan hidrofobik komponen membran sel (seperti protein dan fosfolipida) serta larutnya komponen komponen yang berikatan secara hidrofobik yang akan berakibat meningkatnya permeabilitas membran, hal ini menyebabkan kebocoran sehingga keluarnya isi sel. Terjadinya kerusakan pada membran sel mengakibatkan terhambatnya aktivitas dan biosintesis enzim-enzim spesifik yang diperlukan dalam reaksi metabolisme (Suresh, 2008).

2.1.8 Pengertian Ekstraksi, Perasan, dan Rebusan

Ekstraksi adalah teknik pemisahan suatu senyawa dengan penambahan bahan kimia berdasarkan perbedaan distribusi zat terlarut diantara dua pelarut yang saling bercampur. Pada umumnya zat terlarut yang diekstrak bersifat tidak larut atau larut sedikit dalam suatu pelarut tapi mudah larut dengan pelarut lain. Metode ekstraksi yang tepat ditentukan oleh tekstur kandungan air bahan-bahan yang akan diekstrak dan senyawa-senyawa yang akan diisolasi (Anonim, 2012).

Perasan adalah suatu teknik untuk mendapatkan sari dengan cara memijat atau menekan bahan tersebut. Perasan biasanya dilakukan dengan menambahkan

air sebagai pelarut atau tanpa air untuk menghasilkan sari dari bahan tersebut (Anonim, 2012).

Rebusan adalah teknik untuk menghasilkan kandungan zat kimia yang ada dalam suatu bahan dengan cara memanaskan atau merebus bahan dengan air. Air sisa merebus inilah yang disebut rebusan (Anonim, 2012).

2.2 Tinjauan tentang *Staphylococcus aureus* (*S. aureus*)

2.2.1 Sejarah *Staphylococcus aureus*

Staphylococcus berasal dari bahasa Yunani yaitu *staphyle-kokkos* yang berarti sekelompok anggur daun *aureus* yang berarti emas (Carter, 1994). *Staphylococcus* memiliki banyak sinonim, antara lain *Staphylococcus pyogenes aureus*, *Staphylococcus pyogenes*, *Micrococcus Pyogenes var aureus*, *Micrococcus Pyogenes var albus* (Merchant, 1963).

Staphylococcus aureus pertama kali diisolasi ketika ditemukan pada jaringan yang terinfeksi berupa pus, oleh Ogiston pada tahun 1881. Namun, baru dapat dikultur dan diidentifikasi sebagai *Staphylococcus aureus* oleh Rosenbach pada tahun 1884 (Thoen, 1993). Macam *Staphylococcus aureus* ada tiga macam yaitu, *Staphylococcus aureus* yang mengeluarkan pigmen kuning emas, *Staphylococcus albus* yang mengeluarkan pigmen putih, dan *Staphylococcus citrus* yang mengeluarkan pigmen kuning jeruk dan tidak berpigmen.

2.2.2 Klasifikasi *Staphylococcus aureus*

Berdasarkan sistem hierarki dalam klasifikasi organisme, taksonomi *Staphylococcus aureus*, menurut (Anonim, 2011) yaitu:

Domain : *Bacteria*
Kingdom : *Eubacteria*

Phylum : *Firmicutes*
Class : *Bacilli*
Order : *Bacillales*
Family : *Staphylococcaceae*
Genus : *Staphylococcus*
Species : *Staphylococcus aureus* (*S. aureus*)

2.2.3 Karakteristik dan morfologi *S.aureus*

Staphylococcus aureus merupakan bakteri Gram positif berbentuk bulat (kokus) yang tersusun dalam bentuk tandan (kelompok-kelompok) tidak teratur seperti anggur. Bentuk tandan ini berkaitan dengan kemampuannya untuk berkembang dalam beberapa media. Pada biakan cair kadang berbentuk kokus tunggal, berpasangan, tetrad, atau rantai (Gambar 2.2). *Staphylococcus aureus* tidak membentuk spora, tidak bergerak, dan beberapa strain memiliki kapsul (Samaranayake, 2012).

Habitat *Staphylococcus aureus* adalah kulit manusia, terutama di nares anterior dan perineum. Penularannya melalui udara dan debu, terutama pada lingkungan rumah sakit, sehingga pasien-pasien dan staf di rumah sakit sering menjadi karier (*carrier*) utama *Staphylococcus aureus*. Selain itu, dapat bertransmisi melalui tangan dan ujung-ujung jari kapsul (Samaranayake, 2012).



Gambar 2.2 *Staphylococcus aureus* secara mikroskopik pada pewarnaan Gram (Dokumentasi Pribadi, 2018)

Staphylococcus aureus tumbuh dengan baik pada berbagai media bakteri dalam suasana aerobik atau mikroaerofilik. Genus *Staphylococcus* tahan terhadap kondisi kering, panas (dapat tahan pada temperatur 50°C selama 30 menit), tumbuh dengan cepat pada temperatur 37°C. Namun, pembentukan pigmen yang terbaik adalah pada temperatur kamar (20 – 35°C). Pada media padat, koloni berbentuk bulat, lembut, dan mengilat (Brooks, 2005).

Staphylococcus aktif melakukan metabolisme, melakukan fermentasi karbohidrat, menghasilkan asam laktat dan menghasilkan bermacam-macam pigmen dari warna putih, abu-abu, kuning gelap, atau keemasan, serta tidak menghasilkan gas. Beberapa merupakan anggota flora normal kulit dan mukosa manusia. *Staphylococcus* yang patogen sering menghemolisis darah, mengoagulasi plasma dan menghasilkan berbagai enzim ekstraseluler dan toksin. Akibat pengaruh obat seperti penisilin, *Staphylococcus* mengalami lisis (Brooks, 2010).

Staphylococcus aureus biasanya tumbuh dalam bentuk koloni warna abu-abu atau kuning keemasan. Berbagai macam tingkat hemolisis dihasilkan oleh *Staphylococcus aureus* dan kadang oleh spesies lain. *Staphylococcus aureus* menghasilkan katalase positif sehingga membedakannya dengan *Streptococcus* yang menghasilkan katalase negatif. Selain itu, *Staphylococcus aureus* menghasilkan koagulase positif sehingga membedakannya dari spesies lain (Samaranayake, 2012).

2.2.4 Patogenitas *S.aureus*

Staphylococcus dapat menyebabkan berbagai macam infeksi biasa dan yang tidak biasa, seperti abses-abses pada organ, endokarditis, gastroenteritis (keracunan makanan) dan sindrom syok toksik. *Staphylococcus aureus* dalam jumlah yang banyak ditemukan dalam saliva orang dewasa sehat usia di atas 70 tahun. *Staphylococcus aureus* adalah patogen utama pada manusia, hampir setiap orang pernah mengalami berbagai infeksi *Staphylococcus aureus* dalam hidupnya, dari keracunan makanan yang berat atau infeksi kulit yang kecil, sampai infeksi yang tidak bisa disembuhkan (Samaranayake, 2012).

Berbagai macam enzim dan toksin dihasilkan oleh *Staphylococcus aureus*, tetapi tak ada satupun strain yang menghasilkan susunan lengkap. Dua yang penting di antaranya ialah koagulasi dan enterotoksin, dimana koagulasi merupakan faktor utama dalam patogenisitas *Staphylococcus aureus*. Beberapa penyakit yang disebabkan oleh *Staphylococcus aureus* di antaranya (Samaranayake, 2012):

- a. Infeksi-infeksi superfisial; *Staphylococcus aureus* menjadi penyebab umum bisul, borok, pustula, abses, konjungtivitis dan infeksi luka. Jarang menyebabkan infeksi oral, dapat menyebabkan angular cheilitis (bersama dengan *Candida albicans*) pada sudut-sudut bibir.
- b. Keracunan makanan (muntah dan diare); disebabkan oleh enterotoksin.
- c. Sindrom syok toksik; disebabkan oleh enterotoksin.
- d. Infeksi-infeksi dalam; seperti osteomielitis, endokarditis, septikemia, dan pneumonia.

Staphylococcus aureus merupakan bakteri patogen yang umumnya menyebabkan infeksi kulit lokal maupun infeksi sistemik yang berbahaya. *Staphylococcus aureus* menghasilkan sejumlah toksin dan enzim sebagai faktor virulensinya, antara lain dalam Tabel 2.1.

Tabel 2.1. Toksin dan enzim yang dihasilkan oleh *Staphylococcus aureus*

Toksin/ Enzim	Aktivitas
Toksin	
Sitotoksin ($\alpha, \beta, \gamma, \delta$)	Lisis sel
Leukosidin	Membunuh leukosit
Toksin epidermolitik	Eksfoliasi dan pemecahan epidermis
Toksin sindrom syok toksik	Syok, <i>rash</i> , deskuamasi
Enterotoksin (A-E)	Merangsang muntah dan diare
Enzim	
Koagulasi	Pembekuan plasma
Katalase	Aktivitas bakterisidal polimorfis
Hyaluronidase	Kerusakan jaringan ikat
DNAase (Nuklease)	Hidrolisis DNA
Lipase	Memecah lipid membran sel
Penisilinase	Menghancurkan obat-obat β -lactam
Protein A	Antifagositik

(Sumber: Samaranayake L. Essential microbiology for dentistry 4th ed. China: Elsevier; 2012, p. 126)

Terdapat beberapa jenis lesi infeksi dalam rongga mulut yang juga disebabkan oleh *Staphylococcus aureus*, di antaranya adalah *angular cheilitis* dan pembesaran jaringan mukosa (pustula, abses, dan lain-lain). Pada *angular cheilitis* (*perleche*, *angular stomatitis*), mikroba patogen yang berperan adalah *Candida albicans* (*C. albicans*) bersama atau tanpa *Staphylococcus aureus*. Adanya lapisan kulit (kerak) yang kekuningan pada lesi dapat menunjukkan infeksi *Staphylococcus* (Samaranayake, 2012).

2.2.5 Uji aktivitas anti bakteri

Penentuan kepekaan bakteri patogen terhadap antimikroba dapat dilakukan dengan salah satu dari dua metode pokok yakni dilusi atau difusi. Penting sekali untuk menggunakan metode standar untuk mengendalikan semua faktor yang mempengaruhi aktivitas antimikroba (Jawetz *et al*, 2005).

a) Metode Dilusi

Metode ini menggunakan antimikroba dengan kadar yang menurun secara bertahap, baik dengan media cair atau padat. Kemudian media diinokulasi bakteri uji dan dieramkan. Tahap akhir metode ini, dilarutkan antimikroba dengan kadar yang menghambat atau mematikan. Uji kepekaan cara dilusi agar memakan waktu dan penggunaannya dibatasi pada keadaan tertentu saja. Uji kepekaan cara dilusi cair dengan menggunakan tabung reaksi, tidak praktis dan jarang dipakai, namun kini ada cara yang lebih sederhana dan banyak dipakai, yakni menggunakan *microdilution plate*. Keuntungan uji mikrodilusi cair adalah bahwa uji ini memberi hasil kuantitatif yang menunjukkan jumlah antimikroba yang dibutuhkan untuk mematikan bakteri (Jawetz *et al*, 2005).

b) Metode Difusi

Metode yang paling sering digunakan adalah metode difusi agar. Cakram kertas saring berisi sejumlah tertentu obat ditempatkan pada medium padat yang sebelumnya telah diinokulasi bakteri uji pada permukaannya. Setelah diinkubasi, diameter zona hambat sekitar cakram dipergunakan untuk mengukur kekuatan hambatan obat terhadap organisme uji. Metode ini dipengaruhi beberapa faktor fisik dan kimia, selain faktor antara obat dan organisme (misalnya sifat medium dan kemampuan difusi, ukuran molekular dan stabilitas obat). Meskipun

demikian, standardisasi faktor-faktor tersebut memungkinkan melakukan uji kepekaan dengan baik (Jawetz *et al*, 2005).

Penggunaan cakram tunggal pada setiap antibiotik dengan standardisasi yang baik, bisa menentukan apakah bakteri peka atau resisten dengan cara membandingkan zona hambatan standar bagi obat yang sama. Daerah hambatan sekitar cakram yang berisi sejumlah tertentu antimikroba tidak mencerminkan kepekaan pada obat dengan konsentrasi yang sama per millimeter media, darah atau urin (Jawetz *et al*, 2005).

2.2.6 Pengobatan dan pencegahan *S.aureus*

Sebagian besar (>80%) strain *Staphylococcus aureus* resisten terhadap obat-obat β -laktam dan beberapa antibiotik tertentu. Fenomena terakhir yaitu multiresisten *Staphylococcus aureus* adalah umum diketahui, terutama strain yang diisolasi dari rumah sakit, ini menyebabkan infeksi nosokomial. Resistensi penisilin adalah karena produksi β -laktamasedikodekan oleh plasmid. Enzim menghancurkan khasiat antibiotik dengan cincin β -laktam (yaitu obat golongan penisilin).

Antibiotik yang aktif terhadap *Staphylococcus aureus* adalah golongan penisilin untuk isolat sensitif, flukloksasilin (stabil terhadap β -laktamase), eritromisin, asam fusidic (untuk infeksi kulit), sefalosporin, dan vancomisin. Kebersihan, cuci tangan dan manajemen aseptik lesi dapat mencegah penyebaran *Staphylococcus aureus* (Samaranayake, 2012).

2.3 Tinjauan tentang Antibiotik

2.3.1 Pengertian antibiotik

Antibiotik adalah zat yang dihasilkan oleh suatu mikroba, terutama fungi, yang dapat menghambat atau dapat membasmi mikroba jenis lain (Departemen Farmakologi dan Terapeutik, 2007). Antibiotik dalam arti sempit adalah senyawa yang dihasilkan oleh mikroorganisme (bakteri, fungi, aktinomisetes) yang menekan pertumbuhan mikroorganisme lainnya (Goodman *et al*, 2012)

2.3.2 Berdasarkan kerja antibiotik

Berdasarkan bagaimana kerja antibiotika tersebut terhadap kuman, yakni :

1. Antibiotika yang bersifat primer bakteriostatik. Obat-obat bakteriostatik bekerja dengan mencegah pertumbuhan kuman, tidak membunuhnya, sehingga pembasmian kuman sangat tergantung pada daya tahan tubuh. Yang termasuk bakteriostatik : sulfonamida, tetrasiklin, kloramfenikol, dan lain-lain.
2. Antibiotika yang bersifat primer bakterisid aktif membasmi kuman meliputi misalnya penisilin, kotrimoksazol, dan lain-lain (Multirow, 2010).

2.3.3 Mekanisme kerja antibiotik

1. Senyawa yang menghambat sintesis dinding sel bakteri, misalnya *penisilin*.
2. Senyawa yang bekerja langsung pada membran sel mikroorganisme, mempengaruhi permeabilitas dan menyebabkan kebocoran senyawa-senyawa intraseluler, misalnya *kolistin*, *imidazol*, *nistatin* dan *polimiksin*.
3. Senyawa yang menghambat sintesis protein yang reversible, misalnya golongan *kloramfenikol*, termasuk *klindamisin*, *tetrasiklin*, *eritromisin*.
4. Senyawa yang mengubah sintesis protein, pada akhirnya akan mengakibatkan kematian sel.

5. Senyawa yang mempengaruhi metabolisme asam nukleat bakteri, misalnya *rifampin*. (Goodman *et al*, 2012).

2.3.4 Pola resistensi dari bakteri

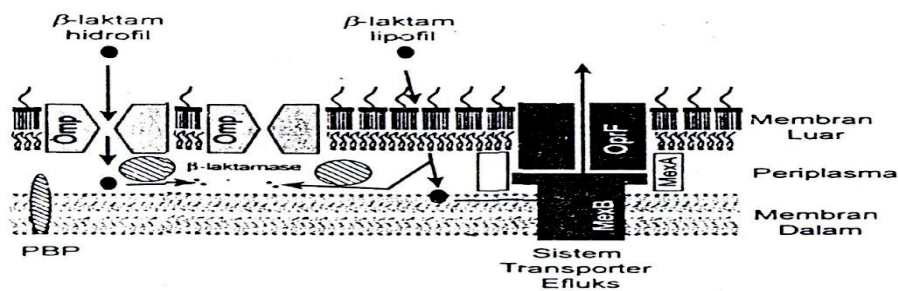
Resisten bakteri terhadap senyawa antimikroba terbagi dalam 3 kelompok umum :

1. Obat tidak mencapai targetnya

Membran luar bakteri gram negatif merupakan sawar permeabilitas yang mencegah molekul – molekul polar yang berukuran besar memasuki sel. Molekul – molekul polar berukuran kecil , termasuk banyak antibiotik, masuk ke dalam sel melalui saluran yang terbuat dari protein yang disebut *porine*. Jika saluran porin yang tepat tidak ada, atau terjadi mutasi , atau hilang, maka hal tersebut dapat memperlambat laju, atau sama sekali mencegah masuknya obat ke dalam sel, sehingga akan menurunkan konsentrasi efektif obat pada lokasi target. Jika target berada dalam sel dan obat memerlukan transport aktif untuk melewati membrane sel, maka mutasi atau kondisi lingkungan yang menghentikan mekanisme transport ini dapat menyebabkan resisten.

2. Obat tidak aktif

Inaktif obat merupakan mekanisme kedua yang paling umum pada resistensi obat (Gambar 2.3). Resistensi bakteri terhadap aminoglikosida sering terjadi karena bakteri sering menghasilkan enzim yang dapat memodifikasi aminoglikosida, sedangkan resisten bakteri terhadap antibiotik β -laktam sering terjadi karena bakteri menghasilkan enzim β -laktamase.



Gambar 2.3. Model yang melukiskan interaksi diantara komponen- komponen yang memperlantari resistensi terhadap antibiotik β -laktam (Goodman *et al*, 2012)

Sebagian besar antibiotik β -laktam bersifat hidrofil dan harus melewati sawar membran luar sel melalui saluran protein membran luar (outer membrane protein, Omp), atau porin. Saluran ini memiliki selektivitas ukuran dan muatan sehingga beberapa Omp akan memperlambat atau memblokir transit obat. Jika Omp yang membiarkan obat masuk mengalami perubahan akibat mutasi, hilang atau dihapus, maka masuknya obat akan diperlambat atau dicegah.

β -laktamase yang terkonsentrasi diantara membrane dalam dan luar pada ruang periplasma merupakan sawar enzimatik yang bekerja bersama – sama dengan sawar permeabilitas porin. Jika antibiotik tersebut merupakan substrat yang baik bagi β -laktamase, maka antibiotik akan segera dimusnahkan sekalipun membrane luar relatif permeabel terhadap obat. Jika laju masuknya obat rendah, β -laktamase yang relatif tidak efisien dengan kecepatan pergantian yang lambat pun dapat menghidrolisis obat dalam jumlah yang memadai hingga konsentrasi obat yang efektif tidak dapat tercapai.

Jika target tersebut (PBP, protein pengikat penicillin) memiliki afinitas pengikatan terhadap obat yang rendah atau mengalami perubahan, maka konsentrasi hambat minimum akan meningkat, dan kelak dapat menyebabkan resistensi. Akhirnya, antibiotik β -laktamase (dan antibiotik polar lainnya) yang

memasuki sel mikroorganisme dan terhindar dari perusakan oleh β -laktamase dapat ditangkal oleh sistem transporter refluks (contohnya MexA, MexB, dan OprF) dan dipompa melewati membrane luar, dan selanjutnya akan menurunkan konsentrasi obat aktif dalam sel (Goodman *et al*, 2012).

3. Target berubah

Perubahan pada target tersebut dapat terjadi akibat mutasi target alami, modifikasi target, atau substitusi target asal yang rentan dengan alternatif lain yang resisten. Mekanisme resistensi ini terjadi akibat menurunnya pengikatan obat oleh target kritis atau substitusi dengan target baru yang tidak dapat mengikat obat yang ditujukan untuk target asalnya (Goodman *et al*, 2012).

Resistensi dapat diperoleh melalui mutasi dan seleksi, dengan penurunan sifat secara vertikal kepada sel turunannya. Resistensi yang diperoleh melalui transfer horizontal determinan resisten dari suatu sel donor, sering kali dari spesies bakteri lainnya secara transduksi, transformasi, atau konjugasi lebih sering terjadi.

1. Mutasi → dapat terjadi pada gen yang mengkode :

- a. Protein target mengubah strukturnya sehingga tidak lagi mengikat obat tersebut.
- b. Protein yang terlibat mengkode transport obat.
- c. Protein yang penting dalam aktivasi obat
- d. Gen pengatur atau promotor yang mempengaruhi ekspresi target, protein transport, atau enzim penginaktivasi.

2. Transduksi → diperolehnya DNA bakteri dari bakteriofage (virus yang mengalami profagasi atau memperbanyak diri pada bakteri) yang

memiliki DNA dari bakteri inang sebelumnya di dalam lapisan protein luarnya. Jika dalam DNA tersebut terdapat gen untuk resistensi obat, sel bakteri yang baru terinfeksi dapat menjadi resisten terhadap obat tersebut dan dapat menurunkan sifat tersebut kepada progeninya.

3. Transformasi → metode pentransferan informasi genetik ini melibatkan pengambilan dan penggabungan DNA yang bebas dalam lingkungan ke dalam genom inang melalui rekombinasi homolog.
4. Konjugasi → gen dari sel ke sel secara kontak langsung melalui pilus atau jembatan seks ini adalah mekanisme yang sangat penting dalam penyebaran resistensi antibiotik, karena DNA yang mengkode resistensi terhadap multi obat kemungkinan dapat ditransfer dengan cara ini (Goodman *et al.*, 2012).

2.4 Tinjauan tentang Antibiotik *Amoxicillin*

2.4.1 Pengertian *Amoxicillin*

Amoxicillin adalah antibiotik dengan spektrum luas, digunakan untuk pengobatan seperti infeksi pada saluran nafas, saluran empedu, dan saluran seni, gonore, gastroenteritis dan infeksi karena *Salmonella sp*, seperti demam tipoid. *Amoxicillin* adalah turunan penisilin yang tahan terhadap asam tapi tidak tahan terhadap penisilinase (Siswandono, 2000). Hasil penelitian *Antimicrobial Resistant in Indonesia (AMRIN-Study)* terbukti dari 2.949 individu di masyarakat, 43% *Escherichia coli* resisten terhadap berbagai jenis antibiotik antara lain ampisisin (34%), kotrimoksazol (29%), dan kloramfenikol (25%) (Kementrian Kesehatan, 2011).

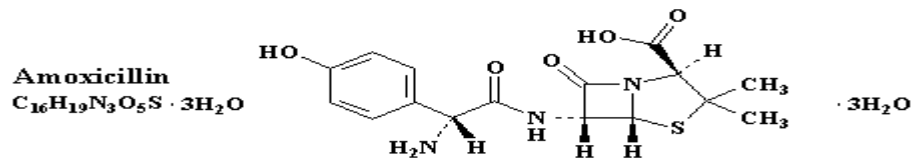
Amoxicillin aktif melawan bakteri gram positif yang tidak menghasilkan β -laktamase dan aktif melawan bakteri gram negatif, karena obat tersebut dapat menembus pori-pori dalam membran fosfolipid luar. Untuk pemberian oral *Amoxicillin* merupakan obat pilihan, karena diabsorpsi lebih baik dari pada *Ampimisin*, yang seharusnya diberikan secara parenteral (Neal, 2007).

Amoxicillin merupakan turunan dari penisilin semi sintetik dan stabil dalam suasana asam lambung. *Amoxicillin* diabsorpsi dengan cepat dan baik pada saluran pencernaan, tidak tergantung adanya makanan. *Amoxicillin* dihambat saat pemberian bersamaan dengan probenesid sehingga memperpanjang efek terapi (Siswandono, 2000).

Amoxicillin mempunyai spektrum antibiotik serupa dengan *Ampimisin*. Beberapa keuntungan *Amoxicilin* dibandingkan dengan *Ampimisin* adalah absorpsi obat pada *Amoxicillin* dalam saluran cerna lebih sempurna, sehingga kadar darah dalam plasma dan saluran seni lebih tinggi. Efek terhadap *Bacillus dysentery*, *Amoxicillin* lebih rendah dibanding *Ampimisin*, karena lebih banyak obat yang diabsorpsi oleh saluran cerna (Siswandono, 2000).

Namun, resistensi terhadap *Amoxicillin* dan *Ampimisin* merupakan suatu masalah, karena adanya inaktivasi oleh plasmid yang di perantarai oleh penisilinase. Pembentukan dengan penghambat β -laktamase seperti asam klavunat atau sulbaktam melindungi *Amoxicillin* atau *Ampimisin* anhidrolisis enzimatik dan meningkatkan spektrum antimikrobanya (Mycek, 2001).

2.4.2 Struktur *Amoxicillin*



Gambar 2.4 Struktur *Amoxicillin*

(Mycek, 2001)

2.4.3 Mekanisme Kerja antibiotik *Amoxicilin*

Mekanisme aksi *Amoxicillin* adalah dengan mencegah ikatan silang peptidoglikan pada tahap akhir sintesis dinding sel, yaitu dengan cara menghambat protein pengikat penisilin (penicillin binding protein). Protein ini merupakan enzim dalam membran plasma sel bakteri yang secara normal terlibat dalam penambahan asam amino yang berikatan silang dengan peptidoglikan dinding sel bakteri, dan mengblok aktivitas enzim transpeptidase sehingga dinding sel bakteri menjadi rapuh dan mudah lisis (Pratiwi, 2008).

Proses resistensi *Amoxicillin* disebabkan karena kuman *Staphylococcus aureus* dapat menghasilkan enzim β -laktamase yang menyerang cincin β -laktam pada molekul penisilin. Enzim ini bertanggung jawab dalam peningkatan perlawanan terhadap penisilin. Enzim β -laktamase melindungi bakteri Gram positif dan Gram negatif. Dalam Gram positif, enzim dibebaskan kedalam medium dan menghancurkan antibiotika sebelum mencapai sel. Dalam Gram negatif enzim secara strategis terlokasi pada rute dimana antibiotik harus berjalan untuk mencapai targetnya (Johnson, 2001).

2.4.4 Kegunaan antibiotik *Amoxicillin*

Amoxicillin digunakan untuk mengatasi infeksi yang disebabkan oleh bakteri gram negatif, seperti *Haemophilus Influenza*, *Escherichia coli*, *Proteus*

miriabilis, *Salmonella*. *Amoxicillin* juga dapat digunakan untuk mengatasi infeksi yang disebabkan oleh bakteri gram positif, seperti *Streptococcus pneumoniae*, *enterococci*, *nepenicilinase-producing staphilococci*, *listeria*. Tetapi walaupun demikian, *Amoxicillin* diindikasikan untuk infeksi saluran pernafasan, infeksi saluran kemih, infeksi klamidia, sinusitis, bronkitis, pneumonia, abses gigi dan infeksi rongga mulut lainnya (Siswandono, 2000).

2.4.5 Efek samping antibiotik *Amoxicillin*

Reaksi alergi dapat ditimbulkan oleh semua antibiotik dengan melibatkan sistem imun tubuh hospes, terjadinya tidak bergantung pada besarnya dosis obat. Manifestasi gejala dan derajat beratnya reaksi dapat bervariasi (Bari, 2008).

Pada tubuh hospes, baik yang sehat maupun yang menderita infeksi, terdapat populasi mikroflora normal, demikian keseimbangan ekologi populasi mikroflora tersebut biasanya tidak menunjukkan sifat pathogen. Penggunaan antibiotik, terutama yang berspektrum luas dapat mengganggu keseimbangan ekologi mikroflora, sehingga jenis mikroba yang meningkat jumlahnya dapat menjadi pathogen (Judarwanto, 20011).

Gangguan keseimbangan ekologi mikroflora normal tubuh dapat terjadi di saluran cerna, napas, dan kelamin, serta kulit. Beberapa keadaan perubahan ini dapat menimbulkan superinfeksi primer dengan suatu antibiotik. Mikroba penyebab superinfeksi biasanya adalah jenis mikroba yang menjadi dominan pertumbuhannya akibat penggunaan antibiotiknya (Judarwanto, 20011).

2.4.6 Penggunaan antibiotik *Amoxicilin* yang rasional

WHO menyatakan bahwa lebih dari setengah peresepan obat diberikan secara tidak rasional. Menurut WHO (2011), kriteria pemakaian obat yang rasional antara lain :

1. Sesuai dengan indikasi penyakit

Pengobatan didasarkan atas keluhan individual dan hasil pemeriksaan fisik yang akurat

2. Diberikan dengan dosis yang tepat

Pemberian obat memperhitungkan umur, berat badan dan kronologis penyakit

3. Cara pemberian dengan interval waktu pemberian yang tepat

Jarak meminum obat sesuai dengan aturan pemakaian yang telah ditentukan.

4. Lama pemberian yang tepat

Pada kasus tertentu memerlukan pemberian obat dalam jangka waktu tertentu.

5. Obat yang diberikan harus efektif dengan mutu terjamin

Hindari pemberian obat yang kadaluarsa dan tidak sesuai dengan jenis keluhan penyakit

6. Tersedia setiap saat dengan harga yang terjangkau

Jenis obat mudah didapatkan dengan harganya yang relatif murah

Prinsip-prinsip penggunaan antibiotik yang perlu diperhatikan, menurut Southwick, 2007 :

1. Penegakan diagnosis infeksi perlu dibedakan antara infeksi bakterial dan infeksi viral.
2. Selama menunggu hasil kultur, tetapi antibiotik empiris dapat diberikan kepada pasien yang sakit berat
3. Pertimbangkan penggunaan antibiotik dalam terapi kasus gastroenteritis atau infeksi kulit, karena kedua jenis infeksi tersebut jarang memerlukan antibiotik.
4. Pemilihan antibiotik harus mempertimbangkan dosis dan cara pemberian obat.
5. Kombinasi antibiotik baru diberikan jika terdapat infeksi campuran. Pada kasus endokrditis karena *Enterococcus* dan meningitis yang disebabkan oleh *Cryptococcus*, untuk mencegah resistensi mikroba terhadap monoterapi. Jika sumber infeksi belum diketahui dan terapi antibiotik spektrum luas perlu segera diberikan karena pasien sakit berat. Jika kedua antibiotik yang digunakan dapat memberi efek sinergisme.

2.5 Hipotesis

Perasan daun pepaya dapat menjadi alternatif lain selain antibiotik *Amoxicillin* dalam menghambat perumbuhan bakteri *Staphylococcus aureus*.