

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

A. Mimba

1. Morfologi dan Taksonomi

Mimba adalah pohon cemara tropis yang bersal dari India. Mimba dikenal sebagai pohon yang berharga dan multiguna. Tanaman ini tersebar diseluruh wilayah India dan tumbuh subur di daerah tropis dan sub-tropis. Mimba memiliki manfaat dalam pengobatan herbal seperti spermisida. Selain itu juga mimba dikenal dengan kemampuan bekerja sebagai biopestisida alami (Jhariya *et al.*, 2013).

Pohon mimba tumbuh dengan cepat, dalam tiga tahun mencapai ketinggian 6 meter dan merupakan tanaman jenis cemara yang berhubungan dengan mahoni. Pohon mimba akan tumbuh pada keadaan curah hujan kurang dari 18 inci pertahun dan tumbuh subur di daerah panas yang ekstrim hingga 48°C. Telah dilaporkan bahwa pohon mimba dapat tumbuh sampai mencapai usia 200 tahun. Mimba memiliki bentuk daun majemuk yang sisinya bergerigi, dan panjang tangaki 15.25 cm dengan ketebalan berkisar 0,1 cm. Daun mimba memilik rasa yang pahit dengan warna hijau kekuningan (Maithani *et al.*, 2011)

Mimba memiliki berbagai macam sebutan, seperti intaran (Bali), *margosa* (Portugis), dan *kobunmba* (Sri Lanka). Warna kulit kayu bervariasi menurut umur, lokasi dan bagian pohon. Warna terang akan terlihat pada cabang yang muda dan warna abu-abu atau hitam keabu-abuan mungkin akan terlihat pada batang yang lebih tua. Permukaan dalam batang berserat dan

berwarna coklat kemerahan (Puri, 2006). Cabang-cabang mimba tumbuh menyebar (Uzzaman, 2020). Pada musim panas, bunga tumbuh menutupi sebagian pohon, berwarna putih dan berbau harum. Buah mimba memiliki ukuran seperti buah zaitun dengan rasa sedikit manis. Didalamnya kaya akan kandungan minyak yang memiliki khasiat obat. Pohon mimba mulai berbuah ketika berumur tiga sampai lima tahun dan mampu menghasilkan 50 kg buah selama setahun (Maithani *et al.*, 2011).



(sumber : Roshan & Verma, 2016)

Gambar 1. Daun dan bunga mimba

Adapun klasifikasi tanaman mimba sebagai berikut menurut (Uzzaman, 2020)

Kingdom : Plantae
Subkingdom : Tracheobionta
Divisi : Magnoliophyta
Kelas : Eudicot
Subkelas : Rosidae
Ordo : Sapindales
Famili : Meliaceae
Genus : *Azadirachta*

Species : *A. indica*

2. Manfaat

Sejumlah bagian dari pohon mimba telah banyak digunakan dalam pengobatan tradisional *Ayurveda* di India. Minyak mimba, ekstrak kulit kayu dan daunnya telah digunakan sebagai obat tradisional untuk kusta, helminthiasis usus, gangguan pernafasan, dan sembelit. Selain itu juga digunakan dalam pengobatan rematik dan sifilis yang telah terbukti khasiatnya. Minyak mimba digunakan untuk mengatasi berbagai penyakit infeksi kulit (Uzzaman, 2020). Dari hasil penelitian menunjukkan ekstrak daun mimba secara kualitatif positif mengandung tannin, saponin, flavonoid dan terpenoid (Supriyanto dkk, 2017). Di India, tanaman mimba digunakan untuk menjaga kebersihan mulut, terutama digunakan untuk mengobati masalah gusi dan gigi. Komponen aktif dari daun mimba telah terbukti menunjukkan sifat antibakteri. Berdasarkan hasil penelitian bahwa ekstrak daun mimba menunjukkan efek antibakteri terhadap bakteri *Streptococcus mutans* (Subramaniam, Siswomihardjo dan Sunarintyas, 2005).

Produk dari tanaman mimba dikenal memiliki sifat antialergi, *antidermatic*, *antifeedant*, antijamur, anti-inflamsi, *antipyorrhoeic*, antiskabies, sebagai obat jantung, diuretik, insektisida, larvasida, *nematicidal*, *spermicidal*, dan aktivitas biologis lainnya. Karena aktivitas inilah mimba diaplikasikan secara luas sehingga, membuatnya dikenal sebagai “*a green treasure*”(K and Bhat , 2008). Sampai saat ini studi menunjukkan bahwa manfaat paling menarik dari daun tanaman mimba adalah aktivitas antikanker dan anti diabetes yang dimilikinya. Aktivitas tersebut dihasilkan

oleh sifat anti-inflamsi dari senyawa yang ditemukan didalamnya. Senyawa limonoid yang ditemukan pada mimba mampu untuk mereduksi peradangan serta bekerja sebagai pereda nyeri. Dalam pencegahan penyakit kanker dilakukan dengan mengatur aktivitas sel T, NK dan NKT oleh molekul pensinyalan NLGP dan pro-apoptosis (Islas *et al.*, 2020).

B. Jerawat (Acne Vulgaris)

1. Definisi

Jerawat (*Acne vulgaris*) adalah penyakit kulit inflamatif yang terjadi pada bagian pilosebacea dan merupakan dermatosis polimorfik yang memiliki peranan poligenetik. *Acne vulgaris* timbul karena keberadaan empat faktor yaitu hiperproliferasi epidermis folikular, produksi sebum, inflamasi, dan aktivitas *P. acnes* (Movita, 2013). Jerawat adalah penyakit yang sangat kompleks dengan patogenensis yang melibatkan kerusakan keratiniasi epidermal, sekresi androgen, fungsi sebacea, pertumbuhan bakteri, dan peradangan serta imunitas. Perkembangan jerawat dimulai dari terbentuknya komedo yang menyumbat folikel. Mikrokomedo menandai terjadinya lesi awal yang tidak terlihat dan menimbulkan peradangan pada jerawat (Webster and Rawlings, 2007).

Jerawat terjadi akibat penyumbatan pada saluran pengeluaran sebum yang diproduksi oleh kelenjar minyak rambut pada lapisan dermis. Pada keadaan normal, sel-sel folikel rambut akan keluar. Namun jika terjadi penyumbatan, sel-sel folikel rambut dan sebum akan mengumpal sehingga membentuk komedo yang menonjol di permukaan kulit. Komedo akan berkembang menjadi inflamasi (*inflammatory acne*) apabila terinfeksi oleh

bakteri, terutama *Propionibacterium acnes*. Bakteri ini menggunakan gliserol dalam sebum sbegaaia nutrisi dan akan membentuk asam lemak bebas dari sebum, yang menyebabkan sel-sel neutrofil mengeluarkan enzim yang merusak dinding folike rambut. Keadaan ini dapat menyebabkan inflamasi sehingga timbul pustul dan papula pada kulit. Pada bebebrapa individu, jerawat dapat berkembang menjadi *nodular cystic acne*, yang ditandai dengan terbentuknya nodula atau parut akibat peradangan. Lesi pada kulit ini disertai dengan adanya nanah pada jerawat dan akan meninggalkan bekas luka yang permanen pada kulit ketika sembuh (Radji, 2009).

2. Patogenesis

Jerawat muncul pada bagian pilosebacea dermis, yang terdiri dari folikel rambut dan berkaitan dengan kelenjar subbasea. Kelenjar pilosebacea menghasilkan sebum yang merupakan campuran lemak dan *wax* berfungsi untuk melindungi kulit dan rambut dari kehilangan air berlebih dan sebagai penghalang agen ekstrenal. Folikel rambut dilapisis dengan epitel sel yang menjadi keratin saat dewasa. Selama masa pubertas produksi hormon *androgenic* meningkat pada kedua jenis kelamin dan meningkatnya hormon *testosterone*. Jika kelenjar subbaseus menjadi terlalu sensitive terhadap testosterone maka akan menghasilkan minyak berlebih. Pada waktu bersamaan, keratin pada dinding epitel folikel mengalami perubahan. Sebelum pubertas, sel-sel mati keluar melalui lubang duktus, namun saat pubertas proses ini terganggu dan pada penderita jerawat sel-sel ini mengakibatkan kohesi abnormal yang akan menyumbat aliran pengeluaran sebum. Selama proses penyumbatan, minyak terperangkap dalam folikel

rambut. Minyak ini akan memblokir saluran folikel di epidermis dan menyebabkan terjadi pembesaran di bawah permukaan kulit. Jika saluran orifisium folikel cukup terbuka dan bahan keratin akan keluar melalui saluran tersebut dan menghasilkan komedo terbuka (*blackhead*). Bahan keratin akan menghitam akibat terkena udara. Karena keratin tersebut dapat menghilang, maka pada komedo tersebut tidak terjadi peradangan. Namun jika lubang folikel tidak cukup terbuka, maka menghasilkan komedo tertutup (*whitehead*) dan dapat terjadi peradangan (Truter, 2009).

Bakteri, terutama *Propionibacterium acnes* (*P. Acnes*), mengganggu dinding folikel pada komedo tertutup dan menyebabkan keruntuhan sehingga menumpahkan isi ke jaringan sekitarnya dan memicu respon peradangan. Selain itu, bakteri ini juga menguraikan trigliserida dalam serum dan menghasilkan asam lemak bebas yang juga menyebabkan inflamasi. Proses ini mengarah pada pembentukan papul di sekitar saluran folikel. *P. acnes* berkembang biak di dalam minyak yang stagnan, merangsang pembentukan sitoki, yang menghasilkan inflamasi lokal. Dalam merespon perkembangbiakan bakteri, sel darah putih memasuki area pertumbuhan bakteri dan hal tersebut menyebabkan terbentuknya nanah. Pada akhirnya pustul akan pecah pada permukaan kulit dan menghilangkan tonjolan tersebut (Truter, 2009).

a. Peningkatan produksi sebum

Sebum yang dihasilkan oleh kelenjar sebacea dihubungkan dengan perkembangan jerawat. Sebum adalah campuran lipid non polar berfungsi untuk melapisi kulit guna mencegah terjadinya keringat yang berlebih dan

panas. Produksi sebum dikontrol oleh hormon androgen dan merupakan factor utama terjadinya jerawat. Hormon androgen aktif dibentuk di kulit terutama kelenjar sebacea. Hormon ini berperan dalam proliferasi sel sebosit dan sel keratinosit folikular yang mempengaruhi produksi sebum. Pada usia 7-8 tahun kelenjar sebacea mulai berkembang akibat stimulus hormon androgen. Penderita jerawat baik pria dan wanita akan memproduksi sebum lebih banyak dari orang normal, dan komposisi sebum tidak berbeda pada kedua kelompok Kelompok Studi Dermatologi Kosmetik Indonesia (2018).

b. Hiperkornifikasi duktus pilosebacea

Pada keadaan normal, sel keratinosit folikular akan dilepaskan satu persatu ke dalam lumen dan kemudian diekskresi. Pada jerawat terjadi hiperproliferasi sel keratinosit, dan sel tidak dilepaskan secara tunggal sebagai mana keadaan normal. Perubahan awal yang terjadi pada folikel pilosebacea berupa perubahan pola keratinisasi dalam folikel dan terjadi penebalan stratum korneum serta lebih melekat. Akibatnya terjadi penyumbatan saluran folikular yang akan menyebabkan timbulnya mikrokomedo, yang merupakan prekursor komedo dan lesi inflamasi. Dengan berjalannya waktu folikel akan terisi dengan lipid, bakteri dan fragmen-fragmen sel. Pada akhirnya secara klinis terdapat lesi non-inflamasi atau lesi inflamasi, yaitu bila *P. acnes* berproliferasi dan menghasilkan mediator-mediator inflamasi. Penyebab hiperproliferasi keratinosit dan meningkatnya adhesi antar sel sampai saat ini masih belum diketahui, beberapa kemungkinan pemicunya antara lain stimulasi androgen, menurunnya kadar asam linoleat, dan meningkatnya aktivitas interleukin-I alfa Kelompok Studi

Dermatologi Kosmetik IndonesiaKelompok Studi Dermatologi Kosmetik Indonesia (2018).

c. Kolonisasi mikroflora kulit terutama *Propionibacterium acnes*

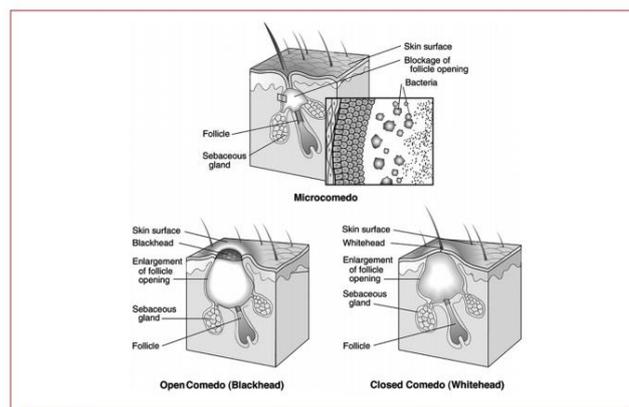
Mikroflora kulit sangat dipengaruhi oleh pubertas individu. Sebelum terjadi masa hormonal pada pubertas, kelenjar sebaceous bersifat tidak aktif dan populasi bakteri rendah. Pada saat adanya kelebihan produk lipid dengan sekitar 50% trigliserida pada kulit merangsang pertumbuhan bakteri dan memilih bakteri yang dapat memetabolisme trigliserida (Webster and Rawlings, 2007).

Propionibacterium acnes (*P. acnes*) merupakan mikroorganisme utama yang ditemukan di daerah infra fundibulum, dapat mencapai permukaan kulit dengan mengikuti aliran sebum. *P. acnes* akan bertambah banyak seiring dengan meningkatnya jumlah trigliserida dalam sebum yang merupakan nutrisi bagi *P. acnes*. *P. acnes* diduga berperan penting menimbulkan inflamasi pada jerawat dengan menghasilkan faktor kemotaktik dan enzim lipase yang akan mengubah trigliserida menjadi asam lemak bebas. Dinding sel *P. acnes* mengandung antigen karbohidrat yang dapat menstimulasi pembentukan antibodi. Pada penderita jerawat berat ditemukan titer antibodi yang tinggi. Antibodi anti *propionibacterium* akan meningkatkan respons inflamasi. Telah dibuktikan bahwa tidak terdapat korelasi jumlah *P. acnes* permukaan kulit dengan tingkat keparahan acne vulgaris. Hal yang lebih penting adalah *micro environment* atau milieu pada folikel yang dapat mendukung kolonisasi *P. acnes* hingga memicu inflamasi dalam ductus pilosebaceous. Sebaliknya terdapat korelasi antara perubahan

klinis *acne vulgaris* dengan berkurangnya kolonisasi *P.acnes* Kelompok Studi Dermatologi Kosmetik Indonesia (2018)

d. Proses inflamasi dan respons imun

Proses inflamasi yang diperantarai sistem imun dapat melibatkan limfosit CD4 dan makrofag, yang menstimulasi vaskularisasi pilosebaceus dan memicu hiperkeratinisasi folikular. Di bawah pengaruh hormon androgen dan perubahan pada lipid sebum yang menginduksi sekresi interleukin 1 terjadi kegagalan diferensiasi keratinosit terminal yang pada akhirnya memicu pembentukan komedo. Kelenjar sebacea merupakan bagian penting sistem imun, menghasilkan berbagai peptida antimikroba, neuropeptida, dan lipid antibakteri misalnya *sapienic acid*. Inflamasi subklinis sudah terjadi pada folikel pilosebacea sebelum terjadi diferensiasi abnormal atau hiperproliferasi, demikian pula halnya dengan makrofag sudah tampak dominan sejak awal perkembangan lesi jerawat sehingga diketahui bahwa proses inflamasi sudah terjadi sejak awal pembentukan lesi jerawat Kelompok Studi Dermatologi Kosmetik Indonesia (2018).



(Sumber : Chim, 2013)

Gambar 2. Mikrokomedo, blackhead, dan whitehead

3. Epidemiologi

Jerawat diperkirakan mempengaruhi 9,4% populasi global, menjadikannya yang kedelapan sebagai penyakit paling umum di seluruh dunia. Studi epidemiologi menunjukkan bahwa jerawat paling sering terjadi pada remaja pasca pubertas dengan anak laki-laki yang paling sering terkena tertuma dalam bentuk yang lebih parah (Tan and Bhate, 2015). *Acne vulgaris* merupakan penyakit inflamasi kronik yang umum terjadi pada kulit dan ditemukan sekitar 80% remaja muda dan dewasa. Hasil penelitian menunjukkan bahwa batas bawah umur penderita jerawat berada pada rentang umur 8-11 tahun (Friedlander *et al.*, 2010). Jerawat biasanya mulai timbul sekitar masa pubertas dengan keberadaan komedo terbuka atau komedo tertutup di kulit wajah (Clark, 2014). Produksi hormon androgen selama masa pubertas menerangkan mengapa jerawat lebih banyak terjadi pada populasi remaja tanpa memandang status sosial ekonomi, kebangsaan, atau jenis kelamin (Lynn *et al.*, 2016).

Prevalensi jerawat lebih umum terjadi pada mereka yang memiliki tipe kulit lebih gelap. Jerawat klinis lebih umum terjadi pada wanita Afrika Amerika dan Hispanik masing-masing sebanyak 37% dan 32% dibandingkan dengan wanita India Kontinental, Kaukasia, dan Asia yaitu masing-masing 23%, 24% dan 30%. Semua kelompok ras menampilkan prevalensi yang sama pada kedua subtipe jerawat, kecuali pada wanita Asia dimana jerawat inflamasi lebih umum terjadi dibandingkan jerawat komedo (14% : 10%). Hiperpigmentasi lebih umum pada wanita ras Afrika Amerika dan Hispanik masing-masing sebesar 65% dan 48% dibandingkan wanita ras Asia, India

Kontinental dan Kaukasian yang masing-masing sebesar 18%, 10% dan 25%. Produksi sebum berkolerasi positif dengan keparahan jerawat pada wanita ras Afrika Amerika, Asia dan Hispanik dan ukuran pori berkolerasi positif dengan jerawat pada wanita ras Afrika Amerika, Asian dan India Kontinental (Perkins *et al.*, 2011)

4. Pengobatan

Tujuan utama pengobatan jerawat adalah untuk mengontrol dan mengobati lesi jerawat yang ada dan mencegah ada jaringan parut secara permanen. Beberapa factor yang harus dipertimbangkan dalam pemilihan metode pengobatan yaitu kondisi medis saat ini, status penyakit, tingkat keparahan lesi, riwayat endokrin dan pengobatan pilihan pasien (oral atau topikal) (Fox *et al.*, 2016)

Tabel 1
Tabel Pengobatan Jerawat

Metode Pengobatan	Contoh
Pengobatan Fisik	Ekstraksi komedo, terapi <i>cryoslush</i> , <i>cryotherapy</i> , elektrokauterisasi, kortikosteroid intralesi dan perawatan optic
Topikal	<ul style="list-style-type: none"> - Retinoid : <i>adapalene, isotretinoin, tretinoin, motretinide, retinoyl-β-glucuronide, tazarotene, tretinoin</i> - Antibiotik : <i>clindamycin, erythromycin</i> - Diverse: <i>azelaic acid, benzoyl peroxide, chemical peels, corticosteroids, dapsone, hydrogen peroxide, niacinamide, salicylic</i>

Metode Pengobatan	Contoh
Sistemik	<p data-bbox="914 309 1326 338"><i>acid, sodium sulfacetamide, sulfur</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li data-bbox="863 387 1166 416">- Retinoid: isotretinoin <li data-bbox="863 439 1246 674">- Antibiotik : <i>azithromysin, clindamycin, cotrimoxazole, doxycycline, erythromycin, levofloxacin, lymecycline, minocycline, roxithromycin</i> <li data-bbox="863 696 1326 824">- Hormonal: <i>contraceptives Diverse: clofazimine, corticosteroids, ibuprofen, zinc sulfate</i>
<i>Complementary and alternative Medicines (CAM)</i>	<p data-bbox="914 869 1342 1962">Achillea millefolium, bayam, peptide antimikrob, kemangi, asparagus, minyak basil , daun bay, benzoin, birch, <i>bittersweet nightshade</i>, jintan hitam, kenari hitam, borage, <i>Brewer's yeast</i>, akar <i>burdock</i>, calendula, celandine, chamomile, <i>chaste tree</i>, <i>Commiphora mukul</i>, minyak copaiba, ketumbar, mentimun, duckweed, <i>Du Zhong extract</i>, kenari inggris , Eucalyptus, lemon segar, bawang putih, geranium, biji grapefruit, the hijau , minyak jojoba, ranting juniper, the labrador, serai, lemon, mineral, <i>neem</i>, kulit kayu oak, bawang, kulit jeruk, jeruk, akar anggur oregon, nilam, kacang polong, petitgrain, pinus, ekstrak kulit buah delima, poplar, probiotik, labu, resveratrol, mawar myrtle, rhubarb, Rosa</p>

Metode Pengobatan	Contoh
	damascena, rosemary, rue, minyak bunga matahari, kayu cendana, rumput laut, <i>soapwort</i> , <i>Sophora flavescens</i> , antibody spesifik, jelatang, minyak safflower, <i>Taraxacum officinale</i> , taurine bromamine, minyak <i>tea tree</i> , <i>thyme</i> , kunyit, cuka, vitex, <i>witch hazel</i> , <i>Withania somnifera</i> dan ekstrak <i>yerba mate</i>

Sumber : (Fox *et al.*, 2016)

C. *Propionibacterium acnes*

1. Klasifikasi

Propionibacterium acne (*P. acnes*) merupakan salah satu bakteri penyebab jerawat pada permukaan kulit. Berikut ini merupakan klasifikasi dari bakteri *P. acnes* menurut (Brannan, 2007 dalam Miratunissa, Mulqie dan Hajar, 2015) :

Kingdom : Bacteria
 Phylum : Actinobacteria
 Class : Actinobacteria
 Order : Actinomycetales
 Family : Propionibacteriaceae
 Genus : *Propionibacterium*
 Spesies : *Propionibacterium acnes*

2. Morfologi

Propionibacterium acnes (*P. acnes*) atau juga dikenal sebagai *Corynebacterium parvum* merupakan bakteri gram positif yang ditemukan di kulit manusia sebagai *microbiome*. *P. acnes* menghidrolisis trigliserida dan melepaskan asam lemak bebas untuk menjaga keasaman pH pada permukaan kulit dan mencegah invasi dari bakteri patogen lainnya (Liu *et al.*, 2015). Secara morfologi dan susunanya termasuk kelompok bakteri *corynebacteria*, tetapi tidak bersifat toksigenik. Asam lemak bebas yang dihasilkan oleh *P. acnes* dapat mengakibatkan inflamasi jaringan ketika berhubungan dengan sistem imun dan mendukung terjadinya jerawat. *P. acnes* termasuk bakteri yang tumbuh lambat (Zahrah, Mustika dan Debora, 2019).

P. acnes merupakan bakteri yang bersifat *nonmotile* dan ketika pertama diisolasi menunjukkan bentuk *coryneform* yang khas dibawah mikroskop. Isolasi paling baik dilakukan pada suhu 35°C dengan keadaan anaerobik pada media pertumbuhan yang dilengkapi dengan Tween 80. Biasanya bakteri ini diisolasi dari daerah kulit yang kaya akan sebum. Bakteri ini juga ditemukan dalam mulut dan usus, yang diyakini membantu menstabilkan kompleks populasi mikroba didalamnya. Pada kulit, kolonisasi *P. acnes* dipengaruhi struktur kulit yaitu ukuran dan jumlah folikel dan kelenjar, fungsi kelenjar (sebum, keringat, apokrin), jalannya sekresi (menentukan ketersediaan nutrisi dan tingkat hidrasi) *P. acnes* memiliki dinding sel yang membuatnya memiliki stabilitas struktur yang tinggi, tahan terhadap pengeringan, dan syok osmotik. Hal ini menjadi penting sebab

permukaan kulit manusia relatif kekurangan air, memiliki variasi suhu, radiasi matahari, dan konsentrasi garam atau ion (Bojar and Holland, 2004).

Meskipun banyak literatur yang menyatakan bahwa *P. acnes* merupakan bakteri anaerob, namun *P. acnes* juga merupakan bakteri anaerob yang mentolerir adanya oksigen meskipun saat isolasi primer digunakan kondisi yang anaerob. Setelah inkubasi dalam media pertumbuhan agar, *P.acnes* menampilkan koloni dengan karakteristik berbentuk kubah berwarna krem hingga merah jambu. Uji biokimia *P. acnes* akan menunjukkan hasil positif pada uji katalase, uji indole dan uji Nitrat (Bojar and Holland, 2004).

D. Antimikroba

1. Definisi

Bakteri patogen yang menyebabkan penyakit ketika masuk ke dalam tubuh dan berkembang biak serta mengakibatkan hilangnya bakteri baik dalam jaringan yang steril. Untuk penyembuhan penyakit akibat infeksi bakteri, peneliti menemukan agen antibakteri yang dianggap sebagai hal yang menjanjikan. Ditemukannya korelasi antara kejadian penyakit infeksi dan bakteri tidak hanya menjadikan para peneliti mencari jawaban akan pertanyaan mengenai penyakit infeksi namun juga mencari suatu senyawa yang mampu membunuh bakteri, menghambat pertumbuhan atau setidaknya memperlambat pertumbuhan bakteri penyebab penyakit. Upaya ini mengarah pada penemuan agen antibakteri yaitu penisilin pada tahun 1928 dari *Penicillium notatum* oleh Sir alex Fleming (Ullah and Ali, 2017).

2. Kalsifikasi antimikroba

Berikut merupakan klasifikasi antimikroba menurut Ullah and Ali (2017)

a. Berdasarkan cara kerja

Secara umum antibakteri dapat diklasifikasikan berdasarkan cara kerja yaitu bakteristatik dan bakterisidal. Antibakteri yang membunuh bakteri dengan menghancurkan dinding sel dan sel membrane dari bakteri disebut dengan bakterisidal. Antibakteri yang dapat menghambat pertumbuhan dari bakteri disebut sebagai bakteristatik. Penghambatan pertumbuhan yang dilakukan oleh bakteristatik meliputi menghambat sintesis protein dan jalannya metabolisme bakteri. Contoh dari bakteristatik adalah *Sulphonamides*, *Amphenicols*, *Spectinomysin*, dan *Trimethoprim*, sedangkan contoh dari bakterisidal adalah *Penicillin*, *Carbapenems*, *gentamicin*, *Quinolones*, *Vancomycine*, dan *Polymyx*.

b. Berdasarkan sumber agen antibakteri

Antibakteri alami dapat diperoleh dari beberapa jenis jamur, antibakteri jenis ini seringkali menunjukkan toksisitas yang tinggi dibandingkan jenis antibakteri sintesis. Contoh antibakteri alami yaitu *Cephalosporins*, *cefamycins* dan *Benzylpenicillin* serta *gentamicin*. Antibakteri sintesis dirancang untuk memiliki efektivitas yang lebih besar dan lebih sedikit toksisitas contohnya *Maxifloxacin* dan *Norfloksasin*. Selain itu

juga terdapat jenis antibakteri semi-sintesis yaitu produk alami yang diubah secara kimiawi, contohnya Ampisilin dan Amikasin.

c. Berdasarkan luas spektrum

Klasifikasi berdasarkan luas spektrum didasarkan pada target antimikroba tersebut. Dalam kategori ini, antibakteri dapat memiliki spektrum yang luas atau sempit. Antibakteri dengan spektrum sempit dianggap sebagai antibakteri yang bekerja dalam jangkauan yang sempit pada mikroorganisme yaitu bertindak melawan bakteri gram positif atau gram negatif saja. Antibakteri dengan spektrum luas dapat mempengaruhi berbagai bakteri patogen, termasuk gram positif dan gram negatif. Biasanya, antibakteri spektrum sempit lebih dipertimbangkan penggunaannya dibandingkan menggunakan spektrum luas. Hal ini berkaitan dengan mengurangi kemungkinan terbunuhnya bakteri baik atau bakteri yang normal berada dalam tubuh oleh spectrum luas. Antibiotik dengan spektrum sempit menyebabkan resistensi yang lebih rendah.

d. Berdasarkan struktur kimia

Antimikroba dengan struktur yang berbeda menunjukkan perilaku terapeutik yang berbeda juga. Secara struktural antibakteri telah diklasifikasikan menjadi kelompok A (β -laktam) dan kelompok B (aminoglikosida).

3. Mekanisme kerja antimikroba

Antimikroba memiliki beberapa mekanisme dalam membunuh mikroba patogen. Agen antimikroba yang ideal menunjukkan toksisitas yang

selektif, yang berarti antimikroba tersebut berbahaya bagi bakteri patogen tanpa membahayakan jaringan host. Antimikroba dengan toksisitas selektif membutuhkan reseptor untuk perlekatan. Terdapat empat mekanisme cara kerja antimikroba, yaitu :

a. Menghambat sintesis dinding sel

Bakteri memiliki dinding sel yang mempertahankan bentuk serta ukurannya. Menghancurkan dinding sel atau menghambat pembentukan dinding sel akan menyebabkan lisisnya sel. Dalam lingkungan hipertonik (20% sukrosa), pembentukan dinding sel yang rusak menyebabkan pembentukan “*protoplast*” dari bakteri gram positif dan pembentukan “*spheroplasts*” dari gram negatif. Jika kedua bentuk tersebut ditempatkan dalam lingkungan dengan tonisitas normal, sel bakteri tersebut akan menyerap banyak cairan, sehingga mengalami pembengkakan dan akhirnya meledak/hancur. Semua kelompok obat antimikroba β -*lactam* bersifat selektif terhadap penghambatan sintesis dinding sel dan oleh karena itu sangat aktif dalam melawan pertumbuhan bakteri. Contoh antimikroba yang bekerja dengan cara menghambat sintesis dinding sel adalah penisilin, sefalosporin dan vankomisin (Carroll *et al.*, 2016)

b. Menghambat/ mengubah fungsi membrane sel

Sitoplasma sel hidup dibungkus oleh membran sitoplasma yang memiliki permeabilitas selektif dan melakukan fungsi transportasi aktif sehingga mampu mengontrol komposisi internal sel. Jika terjadi gangguan fungsi membrane sitoplasma menyebabkan kerusakan pada mekanisme jalan keluar masuknya ion atau makromolekul dari sel sehingga membuat sel

menjadi rusak dan mengalami kematian. Contoh antimikroba yang memiliki mekanisme kerja dengan mengganggu fungsi membrane sel adalah *telavanci*, *amphotericin B*, *colistin*, dan imidazol (Carroll *et al.*, 2016)

c. Menghambat sintesis protein

Macrilides, *lincosamides*, *tetracyclines*, *glycylcycline*, *aminoglycosides* dan *chloramphenicol* telah terbukti dapat dapat menghambat sintesis protein pada bakteri. Mekanisme di antara kelas antimikroba tersebut berbeda-beda. Bakteri memiliki 70S ribosom dan sel mamalia memiliki 80S rubosom. Subunit dari setiap jenis ribosom, komposisi kimianya, dan fungsi spesifik membuat perbdaan dalam menjelaskan bagaimana suatu obat antimikroba dapat menghambat sintesis protein bakteri tanpa memiliki efek yang besar pada sel mamalia. Contoh mekanisme penghambatan sintesis protein oleh antimikroba yaitu menggunakan *aminoglycosides*. Langkah pertama adalah penempelan *aminoglycosides* pada reseptor protein yang spesifik pada subunit 30S ribosom mikroba. Kedua, *aminoglycosides* memblokir aktivitas normal “Kompleks inisiasi” dari pembentukan peptide. Ketiga, pesan mRNA akan salah dibaca di oleh ribosom, oleh karena itu asam amino yang salah dimasukkan dan menghasilkan protein nonfungsional. Keempat, penempelan *aminoglycosides* menghasilkan pemecahan polysome menjadi monosom yang tidak mampu mensintesis protein. Aktivitas ini terjadi kurang lebih secara bersamaan (Carroll *et al.*, 2016).

d. Menghambat sintesis asam nukleat

Antimikorba dapat menghambat pertumbuhan bakteri dengan mengikat secara kuat pada RNA polimerasi yang bergantung pada DNA

bakteri. Dengan demikian, hal tersebut dapat menghambat sintesis RNA. Selain mengikat kuat RNA, antimikroba juga dapat menghambat sintesis DNA bakteri dengan cara memblokir enzim DNA gyrase, topoisimerase yang memainkan peran kunci dalam replikasi DNA dan perbaikan DNA. Beberapa contoh antimikroba yang bekerja dengan menghambat sintesis asam nukleat yaitu *quinolones*, *pyrimethamine*, *rifampin*, *sulfonamides*, *trimethoprim*, dan *trimetrexate* (Carroll *et al.*, 2016).

E. Uji Aktivitas Antimikroba

1. Metode

Terdapat dua metode utama yang dapat digunakan dalam penentuan kerentanan bakteri patogen terhadap obat-obatan antimikroba yaitu metode dilusi dan metode difusi. Metode yang telah distandirasi sangat disarankan untuk digunakan karena dapat mengontrol faktor yang mempengaruhi aktivitas antimikroba. Dalam pengujiannya menggunakan organism uji standar yang tepat serta sampel obat tertentu sebagai pembanding (Brooks, Butel and Morse, 2008).

a. Metode dilusi

Metode ini menggunakan sejumlah zat antimikroba, biasanya pengenceran dua kali (\log_2) yang dimasukkan ke dalam medium bakteriologi padat ataupun cair, kemudian medium tersebut diinokulasikan dengan bakteri standar uji yang digunakan dan diinkubasi. Pada akhirnya dapat diketahui seberapa banyak jumlah zat antimikroba yang diperlukan untuk menghambat pertumbuhan ataupun membunuh bakteri uji. Metode ini membutuhkan waktu yang lebih banyak dan hanya digunakan dalam keadaan-keadaan tertentu.

Saat ini metode ini lebih praktis dan mudah digunakan karena sudah tersedia preparat dilusi kaldu untuk berbagai obat yang berbeda dalam lempeng mikrodilusi. Metode ini dapat mengetahui jumlah obat tertentu yang diperlukan untuk menghambat ataupun membunuh mikroorganisme yang diuji menjadikan keuntungannya dalam penggunaannya (Brooks et al., 2008)

b. Metode difusi

Metode difusi yang paling sering digunakan adalah metode difusi cakram. Kertas cakram akan ditetesi dengan zat antimikroba kemudian diletakkan diatas medium pertumbuhan bakteri yang sebelumnya telah diinokulasikan bakteri uji dan diinkubasi. Hasilnya akan terlihat zona bening yang disekitar cakram yang merupakan zona hambat dari zat antimikroba tersebut. Kemudian zona tersebut diukur diameternya sebagai kekuatan hambat zat antimikroba dalam melawan organism uji. Metode ini sangat dipengaruhi oleh interaksi sederhana antara obat dan organisme misalnya sifat medium dan kemampuan difusi, ukuran molekuler serta stabilitas zat antimikroba yang diuji. Cakram tunggal digunakan untuk setiap uji dengan standarisasi yang cermat memungkinkan adanya laporan resistensi mikroorganisme dengan membandingkan ukuran zona hambat dengan antibiotic pembanding. Zona hambat disekitar cakram tidak menunjukkan ukuran konsentrasi obat yang sama per milliliter medium, darah atau urin (Brooks et al., 2008). Kuman yang sensitive terhadap suatu jenis agen antimikroba akan menunjukkan diameter zona hambat lebih besar. Sedangkan, ketika kuman resisten terhadap suatu agen antimikroba akan tidak menunjukkan adanya zona hambat atau zona hambat memiliki diameter yang

kecil. Ukuran zona hambat yang terbentuk dipengaruhi oleh beberapa factor berikut yaitu (Kuswiyanto, 2015) :

- 1) *Kekeruhan susupensi bakteri*. Semakin rendah kekeruhan menunjukkan diameter zona hambat yang lebih luas. Makin keruh suspensi, diameter zona hambat akan semakin sempit. Hal tersebut berdampak pada pelaporan hasil, resisten mungkin akan dilaporkan sensitif atau sensitif dilaporkan resisten.
- 2) *Waktu pengeringan/peresapan suspense bakteri ke dalam agar MH*. Waktu tidka boleh melebihi batas waktu yang ditentukan karena dapat mempersempit diameter zona hambat. Hal ini mungkin sensitif akan dilaporkan sebagai resisten.
- 3) *Temperatur inkubasi*. Suhu inkubasi yang oprimal adalah 35°C. Jika suhu kuran dari 35°C menyebabkan diameter zona hambat lebih besar sehingga resisten dilaporkan sebagai sensitif. Hal ini juga bisa terjadi ketika dilakuakn penumpukan lebih dari 2 cawan pada saat inkubasi. Jika inkubasi dilakukan pada suhu lebih dari 35°C terkadang terdapat bakteri yang kurang subur pertumbuhannya dan adapulan proses difusi obat tidak berjalan dengan baik.
- 4) *Waktu inkubasi*. Hampir smeua cara menggunakan waktu inkubasi selama 16-18 jam. Jika inkubasi dilakukan kurang dari 16 jam pertumbuha bakteri yang kurang sempurna menyebakan kesukaran dalam membaca hasil atau diameter zona hambat lebih lebar. Sedangkan, jika inkubasi dilakukan lebih dari 18 jam menjadikan pertumbuhan bakteri lebih sempurna dan menghasilkan zona hambat yang lebih sempit.

- 5) *Tebalnya agar-agar.* Ketebalan media agar-agar sebaiknya 4 mm. Jika ketebalan kurang dari 4 mm menyebabkan difusi obat lebih cepat, sedangkan jika melebihi ketebalan tersebut, difusi obat terjadi secara lambat.
- 6) *Jarak antar cakram obat.* Jarak yang dianjurkan minimal 15 mm untuk mencegah terjadinya tumpang tindih zona hambat. Cawan petri dengan ukuran diameter 9-10 cm mampu menampung paling banyak 7 cakram obat.
- 7) *Potensi cakram obat.* Tiap jenis obat mempunyai diameter cakram yang sama, namun akan berbeda dalam potensi atau kekuatannya untuk menghambat pertumbuhan mikroba.
- 8) *Komposisi media.* Komposisi media mengambil bagian terbesar dalam mempengaruhi pertumbuhan bakteri, difusi obat, aktivitas obat, dan sebagainya.

2. Faktor yang mempengaruhi aktivitas antimikroba (*in vitro*)

Terdapat beberapa factor yang mempengaruhi aktivitas antibakteri *in vitro*. Berikut merupakan faktor yang harus dipertimbangkan, karena sangat mempengaruhi hasil tes (Brooks et al., 2008).

a. pH lingkungan

Beberapa obat akan lebih aktif pada pH asam seperti nitrofurantoin, namun terdapat juga obat-obatan yang aktif pada pH basa seperti aminoglikosida dan sulfonamida.

b. Komponen medium

Beberapa komponen media seperti Natrium polianetolsulfonat (dalam biakan darah), PABA (dalam ekstrak jaringan), protein serum dan NaCl mempengaruhi kinerja obat.

c. Stabilitas obat

Beberapa agen antimikroba dapat kehilangan aktivitasnya contohnya pada suhu incubator. Aminoglikosida dan siprofloksasin sangat stabil untuk jangka waktu lama, sedangkan penisilin diinaktivasi secara lambat.

d. Ukuran inokulum

Kerentanan bakteri akan semakin rendah ketika ukuran inokulum bakteri besar. Hal tersebut berkaitan dengan proses inhibisi yang semakin lambat dan kurang sempurna ketika populasi bakteri besar. Mutan yang resisten juga akan semakin mungkin timbul.

e. Lama inkubasi

Resistensi akan semakin mungkin muncul serta besar kemungkinan bakteri yang kurang rentan untuk memperbanyak diri ketika waktu inkubasi diperpanjang. Hal tersebut terjadi akibat berkurangnya konsentrasi obat. Begitu juga pada ketika bakteri dipajankan singkat ke agen antibakteri, maka mikroorganisme hanya dihambat namun tidak dimatikan.

f. Aktivitas metabolik mikroorganisme

Organisme yang aktif akan semakin rentan terhadap kerja obat dari pada organism dalam fase istirahat. Organisme akan bertahan terhadap pejanan obat dalam keadaan tidak aktif secara metabolik dan dapat mempunyai keturunan yang benar-benar rentan terhadap obat yang sama.