

NASKAH PUBLIKASI

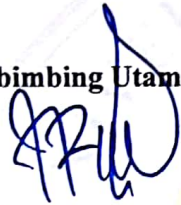
**PENENTUAN NILAI FICI KOMBINASI EKSTRAK ETANOL KULIT
DAUN LIDAH BUAYA (*Aloe vera*) DAN Siprofloksasin TERHADAP
BAKTERI PENYEBAB INFEKSI SALURAN KEMIH**

Oleh :
YUNA LASITARINI
NIM : I1021131032

Telah dipertahankan dihadapan Panitia Penguji Skripsi
Program Studi Farmasi Fakultas Kedokteran
Universitas Tanjungpura
Tanggal : 23 Mei 2018

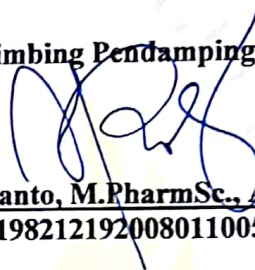
Disetujui,

Pembimbing Utama,



Rafika Sari, M.Farm., Apt.
NIP. 198401162008012002

Pembimbing Pendamping,



Robiyanto, M.PharmSc., Apt.
NIP. 198212192008011005

Penguji I,



Pratiwi Apridamayanti, M.Sc., Apt.
NIP. 198604182009122009

Penguji II,



Eka Kartika Untari, M.Farm., Apt.
NIP. 198301192008122001

Mengetahui,
Dekan Fakultas Kedokteran
Universitas Tanjungpura



dr. Arif Wicaksono, M.Biomed.
NIP. 198310302008121002

Lulus Tanggal : 23 Mei 2018
No. SK Dekan FK : 2969/UN22.9/DK/2018
Tanggal : 3 Mei 2018

Penentuan Nilai FICI Kombinasi Ekstrak Etanol Kulit Lidah Buaya (*Aloe vera*) dan Siprofloksasin terhadap Bakteri Infeksi Saluran Kemih (ISK)

Yuna Lasitarini, Rafika Sari, Robiyanto
Program Studi Farmasi, Fakultas Kedokteran Universitas Tanjungpura Pontianak
yunalstrni@gmail.com

ABSTRAK

Infeksi saluran kemih (ISK) merupakan infeksi nosokomial yang paling sering terjadi. Penurunan sensitivitas antibakteri terhadap bakteri penyebab ISK sebagai lini terapi menyebabkan peningkatan frekuensi terjadinya ISK. Kombinasi antibiotik dan bahan alam merupakan salah satu upaya meningkatkan sensitivitas antibakteri. FICI (*Fractional Inhibitory Concentration Index*) adalah indeks yang dapat menunjukkan karakteristik kombinasi senyawa bahan alam dan antibiotik. Penelitian ini bertujuan untuk menentukan nilai FICI kombinasi ekstrak etanol kulit daun lidah buaya dan siprofloksasin terhadap bakteri penyebab ISK. Penentuan nilai FICI kombinasi ekstrak dan siprofloksasin menggunakan metode *disc diffusion*. Konsentrasi kombinasi ekstrak dan siprofloksasin yang digunakan untuk bakteri *Pseudomonas aeruginosa* dan *Staphylococcus epidermidis* masing-masing yaitu 1,25 mg/ml + 0,03125 µg/ml dan 0,625 mg/ml + 0,03125 µg/ml dengan zona hambat masing-masing 7,46 dan 7,86 mm. Hasil ini menunjukkan bahwa kombinasi ekstrak dan siprofloksasin terhadap bakteri *P. aeruginosa* dan *S. epidermidis* memiliki efek aditif dan *indifferen* dengan nilai FICI masing-masing 1 dan 2.

Kata Kunci : *Aloe vera*, Siprofloksasin, *Fractional Inhibitory Concentration Index*, Infeksi Saluran Kemih, *Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylococcus aeruginosa*

Determination of FICI value to the combination of ethanol extract of *Aloe vera* leaves skin (*Aloe vera*) and Ciprofloxacin againts Urinary Tract Infection bacteria

Yuna Lasitarini, Rafika Sari, Robiyanto
Program Studi Farmasi, Fakultas Kedokteran Universitas Tanjungpura Pontianak
yunalstrni@gmail.com

ABSTRACT

Urinary tract infection (UTI) is the most common nosocomial infection. The decrease of antibacterial sensitivity to bacteria causing UTI causes increased frequency of UTI events. The combination of antibiotics and natural ingredients is one of the efforts to increase antibacterial sensitivity. FICI (Fractional Inhibitory Concentration Index) is an index that can show the combination of natural ingredients and antibiotics. This study aims to determine the value of FICI combination of ethanol extract of aloe vera leaf and ciprofloxacin against bacteria that cause UTI. Determination of FICI value of combination extract and ciprofloxacin using disc diffusion method. The concentration of extract and combination of ciprofloxacin used for *Pseudomonas aeruginosa* and *Staphylococcus epidermidis* bacteria were 1.25 mg / ml + 0.03125 µg / ml and 0.625 mg / ml + 0.03125 µg / ml respectively with inhibiting zone 7,46 and 7,86 mm. These results indicate that the combination of extract and ciprofloxacin against bacteria *P. aeruginosa* and *S. epidermidis* have additive and indifference effects with FICI values of 1 and 2 respectively.

Keywords : *Aloe vera*, Ciprofloxacin, Fractional Inhibitory Concentration Index, Urinary tract infection , *Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylococcus aeruginosa*

PENDAHULUAN

Infeksi saluran kemih (ISK) merupakan infeksi nosokomial yang disebabkan oleh invasi bakteri pada jaringan saluran kemih, mulai dari uretra hingga korteks ginjal yang dapat terjadi pada pria maupun wanita[1]. Salah satu bakteri Gram positif yang terisolasi yaitu *Staphylococcus epidermidis* (7,7%), sedangkan salah satu bakteri Gram negatif yang terisolasi yaitu *Pseudomonas aeruginosa* (15,5%)[2]. Fluoroquinolon merupakan golongan antibiotik yang paling umum diresepkan untuk kasus ISK di beberapa belahan dunia meskipun alternatif antibiotik dengan biaya yang lebih murah dan spektrum yang lebih sempit tersedia[3]. Hal ini menyebabkan sensitivitas golongan fluoroquinolon terhadap bakteri penyebab SK menurun.

Bakteri *Pseudomonas aeruginosa* telah memperlihatkan penurunan sensitivitas terhadap fluoroquinolon, yakni perubahan asam amino bakteri sedangkan *Staphylococcus epidermidis* menunjukkan

sensitivitasnya terhadap siprofloksasin hanya sebesar 45%[4,5]. Pengombinasian senyawa antibakteri merupakan cara yang dapat dilakukan untuk meningkatkan sensitivitas antibakteri, mencegah munculnya mikroorganisme yang resisten dan memperoleh aktivitas yang sinergis. Kombinasi dari senyawa yang menunjukkan efek sinergis dapat berpotensi untuk meningkatkan penyembuhan bagi pasien yang mengalami resistensi antibiotik[6].

Penelitian ini dimaksudkan untuk menentukan nilai FICI kombinasi ekstrak etanol kulit daun lidah buaya dan siprofloksasin terhadap bakteri *Pseudomonas aeruginosa* dan *Staphylococcus epidermidis*. Kombinasi ekstrak etanol kulit daun lidah buaya dan siprofloksasin diharapkan memiliki aktivitas yang lebih baik dibandingkan aktivitas tunggal siprofloksasin atau ekstrak etanol kulit daun lidah buaya terhadap

bakteri *Pseudomonas aeruginosa* dan *Staphylococcus epidermidis*.

EKSPERIMENTAL

Material

Kulit daun lidah buaya (*Aloe vera* (L.) Burm. f.) yang diambil di Jalan 28 Oktober, kecamatan Pontianak Utara. Bahan baku siprofloksasin yang digunakan berasal dari pabrik Dexa Medica. Bakteri yang digunakan pada penelitian ini adalah kultur murni *Pseudomonas aeruginosa* dan *Staphylococcus epidermidis* yang merupakan koleksi Laboratorium Biologi, Badan Pengelola Fakultas Farmasi, Universitas Tanjungpura. Pelarut yang digunakan adalah etanol 96%. Pelarut lain yang digunakan adalah akuades, akuabides, larutan NaCl 0,9%, *Mueller Hinton Agar*.

Prosedur Ekstraksi

Metode ekstraksi yang digunakan pada penelitian ini adalah maserasi, dengan cara perendaman simplisia kulit daun lidah buaya (*Aloe vera* (L.) Burm. f) dengan pelarut etanol 96% hingga bening dengan pengadukan dan penggantian pelarut dilakukan 3x24 jam, kemudian dilakukan penyarian dengan kertas saring dan kain putih. Semua maserat yang didapat, dimasukkan ke dalam *rotary evaporator* pada suhu 40°C. Selanjutnya filtrat yang tersisa diuapkan dengan menggunakan cawan penguap di *waterbath* hingga diperoleh ekstrak kental, ekstrak kental yang diperoleh kemudian ditimbang dan dihitung nilai rendemen[7].

Pembuatan Media MHA

Media MHA dibuat dengan cara 38 gram media dilarutkan dengan 1 L aquades sambil dipanaskan kemudian disterilisasi dengan menggunakan autoklaf pada suhu 121°C dengan tekanan 15 psi (*per square inch*) selama 15 menit[7].

Uji Penentuan MIC

Penentuan MIC yang dilakukan yaitu terhadap ekstrak kulit daun lidah

buaya, siprofloksasin dan kombinasi ekstrak etanol daun kulit lidah buaya. Masing-masing suspensi bakteri *Pseudomonas aeruginosa* dan *Staphylococcus epidermidis* diinokulasikan menggunakan jarum ose steril pada permukaan media MHA dan diletakkan cakram kertas berukuran 6 mm. Cakram kertas dicelupkan ke dalam larutan sampel (larutan ekstrak, larutan siprofloksasin, dan larutan kombinasi) lalu diletakkan di atas permukaan media MHA dan ditekan perlahan menggunakan pinset steril. Setelah itu media diinkubasi dalam inkubator pada suhu 37°C selama 18-24 jam dan diukur diameter zona hambat yang terbentuk[8].

Penentuan Nilai FICI

Determination the Value of FICI

Nilai FICI (*Fractional Inhibitory Concentration Index*) dapat dihitung menggunakan rumus[9]:

$$\sum FICI = \frac{FICI A}{\frac{MIC A \text{ in combination}}{\text{Single MIC A}}} + \frac{FICI B}{\frac{MIC B \text{ in combination}}{\text{Single MIC B}}}$$

HASIL

Hasil ekstraksi simplisia kulit daun lidah buaya menghasilkan rendemen ekstrak sebesar 13,81%. Ekstrak yang dihasilkan diujikan pada bakteri *Pseudomonas aeruginosa* dan *Staphylococcus epidermidis* untuk mengetahui MIC ekstrak etanol kulit daun lidah buaya menggunakan metode *disc diffusion* Kirby-Bauer.

Penentuan MIC siprofloksasin terhadap *Pseudomonas aeruginosa* dan *Staphylococcus epidermidis* dilakukan dengan metode yang sama. Konsentrasi siprofloksasin yang digunakan untuk penentuan MIC terhadap *Pseudomonas aeruginosa* dan *Staphylococcus epidermidis* yaitu 5×10^{-4} mg/mL; $2,5 \times 10^{-4}$ mg/mL; $1,25 \times 10^{-4}$ mg/mL; $6,25 \times 10^{-5}$ mg/mL; $3,125 \times 10^{-5}$ mg/mL; $1,55 \times 10^{-5}$

mg/mL. Hasil penentuan MIC siprofloksasin terhadap bakteri *Pseudomonas aeruginosa* dan *Staphylococcus epidermidis* masing-masing yaitu $6,25 \times 10^{-5}$ mg/mL dan $3,125 \times 10^{-5}$ mg/mL.

Nilai MIC ekstrak etanol kulit daun lidah buaya dan MIC siprofloksasin yang diperoleh kemudian digunakan untuk penentuan MIC kombinasi ekstrak etanol kulit daun lidah buaya dan siprofloksasin terhadap penghambatan bakteri *Pseudomonas aeruginosa* dan

Staphylococcus epidermidis. Larutan kombinasi diuji dengan metode *disc diffusion Kirby-Bauer* dengan perbandingan volume 1 : 1. Kemudian diuji cobakan pada variasi konsentrasi 1 x MIC, $\frac{1}{2}$ x MIC, dan $\frac{1}{4}$ x MIC. Diameter zona hambat kombinasi ekstrak etanol kulit daun lidah buaya dan siprofloksasin terhadap bakteri *Pseudomonas aeruginosa* dan *Staphylococcus epidermidis* dapat dilihat pada **tabel 1 dan tabel 2**.

Tabel 1. Diameter Zona Hambat Kombinasi Ekstrak Etanol Kulit Daun Lidah Buaya dan Siprofloksasin terhadap bakteri *Pseudomonas aeruginosa*

MIC	Ekstrak etanol kulit daun lidah buaya	Siprofloksasin	Zona Hambat (mm)			$\bar{x} \pm SD$
			I	II	III	
1 x	2,5 mg/ml	$6,25 \times 10^{-5}$ mg/mL	8,2	8,5	8,3	$8,33 \pm 0,15$
$\frac{1}{2}$ x	1,25 mg/ml*	$3,125 \times 10^{-5}$ mg/mL	7,6	7,5	7,3	$7,46 \pm 0,15$
$\frac{1}{4}$ x	0,625 mg/ml	$1,55 \times 10^{-5}$ mg/mL	0,00	0,00	0,00	$0,00 \pm 0,00$

Keterangan(*) : MIC kombinasi ekstrak etanol kulit daun lidah buaya dengan siprofloksasin

Tabel 2. Diameter Zona Hambat Kombinasi Ekstrak Etanol Kulit Daun Lidah Buaya dan Siprofloksasin terhadap bakteri *Staphylococcus epidermidis*

MIC	Ekstrak etanol kulit daun lidah buaya	Siprofloksasin	Zona Hambat (mm)			$\bar{x} \pm SD$
			I	II	III	
1 x	0,625 mg/ml *	$3,125 \times 10^{-5}$ mg/mL	8,55	7,05	8,0	$7,86 \pm 0,75$
$\frac{1}{2}$ x	0,3125 mg/ml	$1,55 \times 10^{-5}$ mg/ml	0,00	0,00	0,00	$0,00 \pm 0,00$
$\frac{1}{4}$ x	0,15625 mg/ml	$7,75 \times 10^{-5}$ mg/ml	0,00	0,00	0,00	$0,00 \pm 0,00$

Keterangan (*) : MIC Kombinasi ekstrak etanol kulit daun lidah buaya dengan siprofloksasin

Berdasarkan nilai MIC kombinasi ekstrak etanol kulit daun lidah buaya dan siprofloksasin dapat dihitung nilai FICI

yang diperoleh dan ditentukan karakteristik kombinasi senyawa antibakteri yang digunakan. Hasil perhitungan nilai FICI dapat dilihat pada **tabel 3**.

Tabel 3. Hasil Karakteristik Kombinasi Ekstrak Etanol Kulit Daun Lidah Buaya

Bakteri uji	Konsentrasi dalam kombinasi		FIC (A)	FIC (B)	FICI	Karakteristik
	Siprofloksasin (μ g/ml)	Ekstrak (mg/ml)				
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	0,03125	0,125	0,5	0,5	1	Aditif

<i>Staphylococcus epidermidis</i>	0,03125	0,625	1	1	2	<i>Indifferent</i>
-----------------------------------	---------	-------	---	---	---	--------------------

PEMBAHASAN

Hasil karakteristik kombinasi ekstrak etanol kulit daun lidah buaya dan siprofloksasin terhadap bakteri *Pseudomonas aeruginosa* menghasilkan nilai FICI 1, dimana nilai tersebut memiliki karakteristik aditif. Karakteristik aditif menunjukkan bahwa efek yang dihasilkan dari kombinasi ekstrak etanol kulit daun buaya (*Aloe vera* (L.) Burm. f.) terhadap *Pseudomonas aeruginosa* sama dengan efek yang dihasilkan apabila antibiotik diberikan secara tunggal. Hal ini diduga karena senyawa yang diduga dapat menghambat pertumbuhan bakteri memiliki mekanisme yang berbeda dengan mekanisme kerja siprofloksasin. Tanaman lidah buaya mengandung metabolit sekunder seperti flavonoid sebesar 5,5618% yang dapat menghambat pertumbuhan bakteri dengan mekanisme flavonoid yaitu menghambat fungsi membran sel dengan membentuk senyawa kompleks dengan protein ekstraseluler sehingga dapat merusak membran, kemudian siprofloksasin akan masuk ke dalam sel bakteri dan menghambat DNA gyrase yang digunakan bakteri untuk perbaikan DNA, transkripsi, rekombinasi dan replikasi.

Penentuan nilai FICI kombinasi ekstrak etanol kulit daun lidah buaya dan siprofloksasin menghasilkan nilai FICI 2 yang memiliki karakteristik *indifferen* yang artinya efek antibakteri yang dihasilkan setelah ekstrak dikombinasikan tidak lebih besar daripada penggunaan antibiotik secara tunggal, sehingga lebih baik antibiotik digunakan secara tunggal. Hal ini diduga terjadi karena ekstrak dan antibiotik memiliki mekanisme antibakteri yang sama. Ekstrak etanol kulit daun lidah buaya diketahui mengandung metabolit sekunder golongan antrakuinon yang diduga dapat menghambat pertumbuhan bakteri yaitu aloin A, aloin B, aloe emodin dan isobarbaloin[7]. Mekanisme kerja dari

antrakuinon yaitu menghambat sintesis dinding sel dan sintesis asam nukleat bakteri. Antrakuinon akan berikatan dengan fosfat dan menyisipkan diri pada pasangan basa dari DNA. Hal ini akan mempengaruhi proses replikasi, transkripsi dan ekspresi gen terhambat bahkan akan menyebabkan kematian sel sedangkan siprofloksasin juga memiliki mekanisme kerja menghambat perbaikan DNA, proses transkripsi, rekombinasi dan replikasi DNA bakteri. Sehingga, efek yang hanya dari salah satu senyawa antibakteri dan menghasilkan karakteristik *indifferen*

Hasil penelitian ini berbeda dengan hipotesis penelitian. Perbedaan hasil penelitian ini mungkin disebabkan oleh ekstrak yang digunakan dalam penelitian ini masih mengandung berbagai macam senyawa yang dapat mempengaruhi aktivitas penghambatan sehingga diperlukan upaya fraksinasi atau isolasi untuk mengetahui senyawa yang bertanggung jawab untuk aktivitas yang sinergis[8]. Faktor-faktor lain yang dapat mempengaruhi hasil penelitian dapat disebabkan karena struktur dari dinding sel bakteri mempengaruhi proses penetrasi senyawa. Senyawa yang lebih polar akan lebih mudah menembus dinding sel karena dinding sel bakteri tersusun atas lipid yang bersifat non polar, sehingga kemungkinan senyawa yang masuk lebih banyak senyawa murni siprofloksasin dibandingkan senyawa yang berasal dari ekstrak kulit daun lidah buaya. Konsentrasi senyawa juga mempengaruhi hasil hambatan antibakteri terhadap bakteri *Pseudomonas aeruginosa* dan *Staphylococcus epidermidis*. Oleh karena itu, sebaiknya dilakukan pengujian MIC kombinasi antibiotik dan ekstrak hingga 8 kali MIC agar dapat diamati pola penghambatan kombinasi senyawa antibakteri.

KESIMPULAN

Kombinasi ekstrak etanol kulit daun lidah buaya dan siprofloksasin dapat menghambat pertumbuhan bakteri *Pseudomonas aeruginosa* dan *Staphylococcus epidermidis* dengan diameter zona hambat 7,46 mm dan 7,86 mm. Nilai FICI kombinasi ekstrak etanol kulit daun lidah buaya dan siprofloksasin terhadap bakteri *Pseudomonas aeruginosa* dan *Staphylococcus epidermidis* masing-masing 1 dan 2 yang memiliki karakteristik aditif dan *indifferent*.

UCAPAN TERIMAKASIH

Penulis ingin mengucapkan terimakasih kepada semua staf akademik Badan Pengelola Fakultas Farmasi, Universitas Tanjungpura.

REFERENSI

1. Ogbukagu CM, Anakwenze VN, Ekwealor CC, Ezemba CC, Ekwealor IA. Incidence of Urinary Tract Infections (UTI) amongst Patients Attending Primary Health Centres in Anambra State. *Scientific Research Publishing*. 2016 Jun; 6: 537-547
2. Rachman NO, Prenggono MD, Budiarti LY. Uji Sensitivitas Bakteri Penyebab Infeksi Saluran Kemih pada Pasien Diabetes Mellitus terhadap Seftriakson, Levofloksasin, dan Gentamisin. *Jurnal Berkala Kedokteran*. 2016; 12(2); 205-213.
3. Abbo LM, Hooton TM. Antimicrobial Stewardship and Urinary Tract Infections. *MDPI Journal*. 2015; 3; 1-19.
4. Rieuwpassa IE, Yunus M, Arsana IWS. Identifikasi *Pseudomonas aeruginosa* dan Tes Sensitivitas Siprofloksasin pada Abses Periodontal. *Jurnal Dentofasial*. 2011; 10(3); 151-155.
5. Nurmala, Virgiandhy IGN, Andriani, Liana DF. Resistensi dan Sensitivitas Bakteri terhadap Antibiotik di RSUD dr. Soedarso Pontianak tahun 2011-2013. *Jurnal Kedokteran Indonesia*. 2015; 3(1); 21-28.
6. Adwan G, Mhanna M. Synergistic Effects of Plant Extracts and Antibiotics on *Staphylococcus aureus* Strains Isolated from Clinical Speciment. *Middle-East Journal of Scientific Research*. 2008; 3(3); 134-139.
7. Ebadi M. *Pharmacodynamic Basis of Herbal Medicine*. 2nd ed. New York: CRC Press. 2007.
8. Sibanda T, Okoh AI. In Vitro Evaluation of the Interactions between Acetone Extracts of *Garcinia kola* seeds and Some Anitibiotics. *African Journal of Biotechnology*. 2008; 7(11): 1672-1678.