

INTERAKSI POTENSIASI PADA ERITROMISIN DENGAN FRAKSI ETIL ASETAT DARI EKSTRAK ETANOL UMBI BAWANG PUTIH (*Allium sativum L.*) PADA *Staphylococcus aureus* RESISTEN

Miftakhul Ramadhon Dwi Anjasmara, Zainul Fadli, Reza Hakim*
*Fakultas Kedokteran, Universitas Islam Malang

ABSTRAK

Pendahuluan: *Staphylococcus aureus* dilaporkan mengalami resistensi terhadap eritromisin sebesar 41%-68,3%. *Allium sativum L.* memiliki kandungan organosulfur yang dapat digunakan sebagai antibakteri. Kombinasi eritromisin dan fraksi-fraksi *Allium sativum L.* dapat menjadi potensi untuk menanggulangi resistensi *S.aureus*. Tetapi belum diketahui fraksi yang potensial dari kombinasi eritromisin dengan fraksi *Allium sativum L.*

Metode: Penelitian dilakukan secara *in vitro* menggunakan kombinasi eritromisin dengan fraksi n-heksana, etil asetat dan air dari ekstrak etanol *Allium sativum L.* pada biakan *S.aureus* resisten terhadap eritromisin menggunakan konsentrasi 50%b/v. Zona hambat diukur dan dianalisa dengan metode AZDAST. Hasil analisa diuji menggunakan *Kruskall Wallis*.

Hasil dan Pembahasan: Tidak terbentuk zona hambat pada eritromisin dosis tunggal dan ganda yang menunjukkan biakan *S.aureus* resisten terhadap eritromisin. Fraksi n-heksana dan fraksi air dosis tunggal maupun ganda tidak terbentuk zona hambat. Namun, fraksi etil asetat dosis tunggal menghasilkan zona hambat sebesar 18,54±1,80 mm. Fraksi etil asetat dosis ganda menghasilkan zona hambat sebesar 24,55±2,04 mm. Kombinasi eritromisin dengan fraksi n-heksana dan air tidak terbentuk zona hambat. Kombinasi eritromisin dengan fraksi etil asetat 22,52±0,76 mm yang memiliki jenis interaksi potensiasi.

Kesimpulan: Fraksi yang potensial dikombinasikan dengan eritromisin menghambat pertumbuhan *S.aureus* yang resisten adalah fraksi etil asetat.

Kata Kunci: *Staphylococcus aureus*, *Allium sativum L.*, Eritromisin, Daya Hambat, Kombinasi Antibiotik dan Herbal

*Korespondensi:

Reza Hakim

Jl. MT. Haryono 193 Malang, Jawa Timur, Indonesia, 65144

e-mail: rezahakim@unisma.ac.id.

INTERACTION OF POTENTIAL IN ERITROMISIN WITH ETHYL ACETATE FRACTION FROM GARLIC BOOTER ETHANOL EXTRACT (*Allium sativum L.*) IN RESISTENT *Staphylococcus aureus*

Miftakhul Ramadhon Dwi Anjasmara, Zainul Fadli, Reza Hakim*
*Faculty of Medicine, Islamic University of Malang

ABSTRACT

Introduction: *Staphylococcus aureus* was reported to be resistant to erythromycin by 41%-68.3%. *Allium sativum L.* contains organosulfur which can be used as an antibacterial. The combination of erythromycin and *Allium sativum L.* fractions can be a potential to overcome *S. aureus* resistance. However, the potential fraction of the combination of erythromycin with *Allium sativum L.* is not yet known.

Methods: The study was conducted *in vitro* using a combination of erythromycin with n-hexane, ethyl acetate and Water fractions from the ethanolic extract of *Allium sativum L.* in cultures of *S. aureus* resistant to erythromycin using a concentration of 50% w/v. The zone of inhibition was measured and analyzed by the AZDAST method. The results of the analysis were tested using *Kruskall Wallis*.

Results and Discussion: There was no inhibition zone formed in single and multiple doses of erythromycin, indicating that *S. aureus* cultures were resistant to erythromycin. The n-hexane fraction and the single or double dose water fraction did not form an inhibition zone. However, a single dose of ethyl acetate fraction resulted in an inhibition zone of 18.54 ± 1.80 mm. The double dose ethyl acetate fraction resulted in an inhibition zone of 24.55 ± 2.04 mm. The combination of erythromycin with n-hexane and water did not form an inhibition zone. Combination of erythromycin with ethyl acetate fraction 22.52±0.76 mm which has a potentiating interaction type.

Conclusion: The fraction that has the potential to be combined with erythromycin to inhibit the growth of resistant *S. aureus* is the ethyl acetate fraction.

Keywords: *Staphylococcus aureus*, *Allium sativum L.*, Erythromycin, Inhibition, Combination of Antibiotics and Herbs

*Correspondence author:

Reza Hakim

Jl. MT. Haryono 193 Malang, East Java, Indonesia, 65144

e-mail: rezahakim@unisma.ac.id

PENDAHULUAN

Masalah kesehatan utama di negara berkembang adalah penyakit infeksi karena merupakan salah satu penyebab utama morbiditas dan mortalitas di fasilitas pelayanan kesehatan¹. Bakteri adalah patogen paling umum yang bertanggung jawab terhadap infeksi nosokomial. Salah satu bakteri patogen yang menyebabkan infeksi nosokomial adalah *Staphylococcus aureus*². *Staphylococcus aureus* merupakan bakteri Gram-positif yang pada umumnya menginfeksi jaringan lunak dan kulit³. Infeksi yang disebabkan *Staphylococcus aureus* dapat diterapi menggunakan antibiotik eritromisin, vankomisin atau tetrasiklin⁴.

Eritromisin merupakan antibiotik golongan makrolida yang dihasilkan oleh *Streptomyces erythreus*⁵. Mekanisme kerja eritromisin adalah menghambat sintesis protein dengan mengikat subunit 50S ribosomal RNA bakteri. Eritromisin aktif melawan bakteri Gram positif seperti *Staphylococcus aureus*⁶. Namun, *Staphylococcus aureus* dilaporkan mengalami resistensi terhadap antibiotik eritromisin sebesar 41% - 68,3%^{7,8}. Salah satu strategi untuk menangani resistensi *S.aureus* adalah kombinasi antibiotik dengan produk alami yang berasal dari tumbuhan. Kombinasi eritromisin dan ekstrak *Indigofera suffruticosa* diketahui memiliki efek interaksi sinergis⁹.

Pengobatan menggunakan bahan herbal sudah dilakukan sejak lama dan obat herbal diyakini dapat mengobati penyakit, termasuk penyakit infeksi¹⁰. *Allium sativum L.* dipercaya dapat digunakan sebagai antiviral, antihipertensi, antihelminik dan bakteriostatik¹¹. *Allium sativum L.* memiliki kandungan organosulfur yaitu golongan triterpenoid yang diantaranya S-allyl-cysteine sulfoxide (*alliin*), diallyl thiosulfonate (*allicin*), diallyl disulfide (DADS), diallyl sulfide (DAS), E/Z -ajoene, S-allyl-cysteine (SAC) dan diallyl trisulfide (DATS)¹². Ekstrak etanol 70% *Allium sativum L.* mengandung senyawa alkaloid dan flavonoid¹³. *Allium sativum L.* memiliki senyawa fenol antara lain gallic acid, syringic acid derivatives, catechin, *p*-Coumaric acid, *p*-Hydroxybenzoic acid derivatives, dan epicatechin¹⁴. Kandungan dari ekstrak etanol tersebut mampu menghambat pertumbuhan bakteri *Staphylococcus aureus*¹⁵. Senyawa-senyawa dari ekstrak etanol *Allium sativum L.* memiliki kepolaran yang bervariasi^{16, 17, 18}.

Ekstrak etanol *Allium sativum L.* dilakukan fraksinasi yang bertujuan untuk memisahkan senyawa-senyawa berdasarkan tingkat kepolarannya. Fraksi n-heksana merupakan pelarut non polar, fraksi etil asetat merupakan pelarut semi polar, dan fraksi air merupakan pelarut polar^{17, 19, 20}. Hasil fraksinasi mampu menghambat pertumbuhan bakteri lebih baik dibandingkan hasil ekstraksi²¹. Hingga saat ini belum ada penelitian mengenai interaksi eritromisin kombinasi fraksi dari ekstrak etanol umbi *Allium sativum L.* Sehingga perlu dilakukan penelitian

mengenai interaksi kombinasi ekstrak etanol umbi *Allium sativum L.* dengan eritromisin dalam menghambat pertumbuhan *Staphylococcus aureus*.

METODE PENELITIAN

Desain, Waktu dan Tempat Penelitian

Penelitian *in vitro* eksperimental laboratorium Penelitian dilakukan di Laboratorium Pusat Riset Kedokteran (LPRK) Fakultas Kedokteran Universitas Islam Malang (FK UNISMA) dan Laboratorium Biomedik Fakultas Kedokteran Universitas Muhammadiyah Malang (FK UMM) pada bulan Juni hingga Oktober 2021.

Sampel Penelitian

S.aureus didapatkan dari laboratorium mikrobiologi Universitas Brawijaya Malang. Ekstrak etanol umbi bawang putih (*Allium Sativum L.*) didapatkan dari UPT Materia Medica Batu dengan surat keterangan determinasi No.074/321/102.7-A/2021.

Ekstraksi dan Fraksinasi *Allium sativum L.*

Allium sativum L. diiris dengan ketebalan 2 mm dan dikeringkan pada suhu 40-50°C di dalam oven. *Allium sativum L.* digiling dan disaring sampai didapatkan bubuk. 100 gram bubuk *Allium sativum L.* kemudian dimaserasi dengan 200 ml etanol 70% menggunakan *shaker* dengan suhu kamar selama 24 jam. Larutan diuapkan menggunakan *vacuum rotary evaporator* dengan suhu 50°C hingga diperoleh ekstrak kental^{22, 23}.

Ekstrak kental etanol *Allium sativum L.* diambil sebanyak 20 ml dan dilarutkan dalam 400 ml air²⁴. Larutan dipartisi dengan 500 ml pelarut n-heksana kemudian dikocok selama 30 menit di dalam corong pisah dan didiamkan selama 30 hingga 60 menit sampai terbentuk lapisan atas dan lapisan bawah. Lapisan bawah yang terbentuk ditambahkan 500 ml larutan etil asetat kemudian dikocok selama 30 menit di dalam corong pisah dan didiamkan selama 30 hingga 60 menit hingga terbentuk lapisan atas dan lapisan bawah^{25, 26}. Fase n-heksana, fase etil asetat dan fase air yang sudah terkumpul selanjutnya diuapkan menggunakan *vacuum rotary evaporator* sampai didapatkan masing-masing fraksi kental²⁷.

Uji Zona Hambat

Cawan petri steril diameter 12 cm disiapkan dan ditandai, kemudian cakram kertas antibiotik diletakkan pada dasar cawan. Cakram kertas fraksi ekstrak etanol *Allium sativum L.* diletakkan di atas cakram kertas antibiotik yang sudah tertempel pada dasar cawan petri. *Oxoid Mueller Hinton* ditimbang 21 gram kemudian dicampur 1 liter *aquades* dan dipanaskan selama 1 menit hingga mendidih untuk pembuatan media. Pada suhu 121°C selama 15 menit larutan disterilkan menggunakan autoklaf²⁸. Cawan petri diisi dengan 40 ml agar *Mueller-Hinton* hangat yang telah diautoklaf dengan kedalaman 3,5 mm lalu didiamkan selama 10 menit dan siap diinokulasi²⁹.

Satu koloni *Staphylococcus aureus* menggunakan ose dan dicampurkan dalam 2 ml normal saline. Kemudian dilihat kekeruhan suspensi dengan *standard 0,5 Mc Farland inoculum*. Cawan petri diinkubasi dengan suhu 35°C selama 24 jam²⁹. Uji zona hambat dilakukan dengan kertas cakram menggunakan dosis herbal 50% (b/v) dengan komposisi 0,5 gram herbal dalam 1 ml tween 80, dan 1 ml *aquades*. Diameter zona hambat diukur menggunakan *Software Image Raster Optilab Viewer 2.2* dengan satuan mm.

Metode Penentuan Interaksi

Interprestasi hasil dari uji zona hambat kombinasi ekstrak etanol *Allium sativum L.* dan antibiotik diukur menggunakan metode *Ameri-Ziaei Double Antibiotic Synergism Test (AZDAST)*. Apabila A adalah antibiotik dan B adalah herbal, kombinasi dikatakan sinergis apabila AB lebih besar dari A dan B atau AA dan atau BB, potensiasi bila AB lebih besar dari A dan B atau AA dan atau BB, aditif jika AB sama dengan AA dan atau BB atau A dan B, antagonis bila AB lebih kecil dari A dan B atau AA dan atau BB, dan *not distinguishable* jika AB sama dengan A atau B, A+B lebih besar dari A dan B dan lebih besar atau kecil dari A+A atau B+B²⁹.

Analisis Data

Analisa data zona hambat kombinasi menggunakan *Statistical Package for the Social Sciences (SPSS)*. Data yang diperoleh terdistribusi normal dan tidak homogen sehingga dilakukan uji *Kruskal-Wallis* dengan uji lanjut *Mann-Whitney*³⁰.

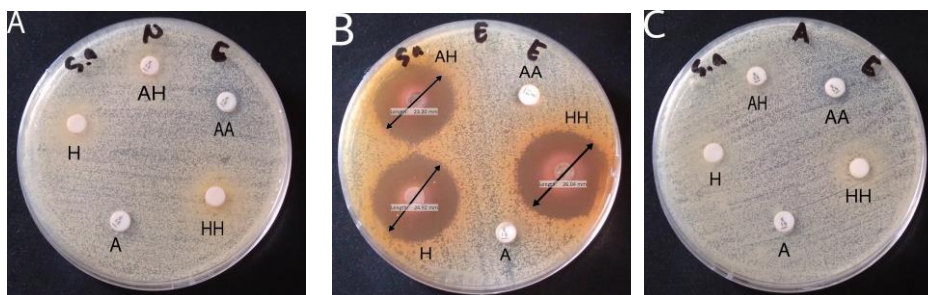
HASIL PENELITIAN

Zona Hambat Kombinasi Eritromisin dengan Fraksi N-Heksana, Etil Asetat dan Air Ekstrak Etanol *Allium sativum L.* terhadap *S.aureus*.

Hasil pengukuran zona hambat yang terbentuk pada eritromisin dosis tunggal dan ganda, fraksi n-heksana dosis tunggal dan ganda, kombinasi eritromisin dengan fraksi n-heksana didapatkan tidak adanya zona hambat yang terbentuk. Sehingga interaksi yang terbentuk bersifat *not distinguishable*. Hasil perlakuan dapat dilihat pada **Gambar 1** dan **Tabel 1**

Hasil pengukuran zona hambat eritromisin dosis tunggal dan ganda didapatkan tidak adanya zona hambat yang terbentuk. Pengukuran zona hambat dengan hasil rata-rata pengukuran zona hambat yang terbentuk pada fraksi etil asetat dosis tunggal adalah 18,54 ±1,80 mm. Hasil rata-rata pengukuran zona hambat yang terbentuk pada fraksi etil asetat dosis ganda adalah 24,55± 2,04 mm. Hasil rata-rata pengukuran zona hambat yang terbentuk pada kombinasi eritromisin kombinasi fraksi etil asetat adalah 22,52±0,76 mm. Hasil uji normalitas pengukuran zona hambat kombinasi eritromisin dengan fraksi etil asetat didapatkan nilai *p-value* >0,05 sehingga dinyatakan bahwa setiap perlakuan memiliki data yang berdistribusi normal. Hasil uji homogenitas didapatkan nilai *p-value* <0,05 sehingga hasil tidak memenuhi asumsi homogen. Hasil uji *Kruskal-Wallis* menunjukkan *p-value* <0,05 sehingga didapat perbedaan dari perlakuan yang diberikan. Interaksi eritromisin dengan fraksi etil asetat ekstrak etanol umbi *Allium sativum L.* memiliki jenis interaksi potensiasi. Hasil perlakuan dapat dilihat pada **Gambar 1** dan **Tabel 1**.

Zona hambat yang terbentuk yang diukur pada eritromisin dosis tunggal dan ganda, fraksi air dosis tunggal dan ganda, kombinasi eritromisin dan fraksi air didapatkan tidak adanya zona bening yang terbentuk. Sehingga interaksi yang terbentuk bersifat *not distinguishable*. Hasil perlakuan dapat dilihat pada **Gambar 1** dan **Tabel 1**. Uji zona hambat antar perlakuan dilakukan pengulangan sebanyak tiga kali.



Gambar 1 Zona Hambat Fraksi-Fraksi dari Ekstrak Etanol *Allium sativum L.* terhadap *S.aureus*

Keterangan : AH = Kombinasi Eritromisin dengan Fraksi Etanol *Allium Sativum L.*; A=Eritromisin tunggal; H= Fraksi Etanol *Allium Sativum L.*; AA= Eritromisin Ganda; HH= Fraksi Etanol *Allium Sativum L.* Ganda; A=Fraksi N-heksana; B=Fraksi Etil Asetat; C=Fraksi Air

Tabel 1 Rata-Rata Hasil Pengukuran Zona Hambat Kombinasi Eritromisin dengan Fraksi Ekstrak Etanol *Allium sativum* L terhadap *S.aureus*

| Fraksi | Zona Hambat±SD (mm) | | | | | Interaksi |
|-------------|---------------------|-------------|-------------|-------------|-------------|----------------------------|
| | AH | A | H | AA | HH | |
| n-Heksana | 0,00 ± 0,00 | 0,00 ± 0,00 | 0,00 ± 0,00 | 0,00 ± 0,00 | 0,00±0,00 | <i>Not distinguishable</i> |
| Etil asetat | 22,52±0,76* | 0,00 ± 0,00 | 18,54±1,80* | 0,00 ± 0,00 | 24,55±2,04* | Potensiasi |
| Air | 0,00 ± 0,00 | 0,00 ± 0,00 | 0,00 ± 0,00 | 0,00 ± 0,00 | 0,00 ± 0,00 | <i>Not distinguishable</i> |

Keterangan : SD= Standar Deviasi; AH = Kombinasi Eritromisin dengan Fraksi Etanol *Allium Sativum* L.; A=Eritromisin tunggal; H= Fraksi Etanol *Allium Sativum* L.; AA= Eritromisin Ganda; HH= Fraksi Etanol *Allium Sativum* L. Ganda; *Nilai p signifikan = (p<0,05), *Kruskal wallis test*, tiga kali pengulangan.

PEMBAHASAN

Fraksi-Fraksi Ekstrak Etanol Umbi *Allium sativum* L. terhadap *S.aureus*

Penelitian ini menggunakan hasil fraksinasi yang bertujuan untuk mendapatkan fraksi aktif dari suatu ekstrak dan mendapatkan ekstrak yang lebih murni sehingga perlu menghilangkan senyawa-senyawa yang mengganggu³¹. Hasil penelitian ini didapatkan fraksi n-heksana dan air dari ekstrak etanol umbi bawang putih (*Allium sativum* L.) dosis tunggal maupun ganda dengan konsentrasi 50% tidak memiliki zona hambat terhadap *S.aureus* dan termasuk kategori interaksi *not distinguishable*. Fraksi air dan n-heksana ekstrak etanol umbi *Allium sativum* L. memiliki kategori resisten dalam menghambat pertumbuhan *S.aureus*. Fraksi etil asetat ekstrak etanol *Allium sativum* L. dosis tunggal memiliki rata-rata zona hambat dengan rata-rata 18,54±1,80 mm dan termasuk dalam kategori resisten dalam menghambat *S.aureus*, sedangkan fraksi etil asetat ekstrak etanol *Allium sativum* L. dosis ganda memiliki rata-rata zona hambat sebesar 24,55±2,04 mm dan termasuk kategori *sensitive* dalam menghambat *S.aureus*. Menurut Fahmi *et al.*, 2019 diameter zona hambat yang dibentuk oleh herbal dikategorikan *sensitive* apabila diameter zona hambat >18 mm, kategori *intermediet* 13-17 mm dan kategori *resistant* <12 mm³².

Berdasarkan hasil kepolarnya pelarut n-heksana dalam fraksinasi ekstrak etanol *Allium sativum* L. dapat menyari senyawa yang bersifat non-polar yaitu *allicin* dan turunannya seperti adjoene, *Diallil Disulfida* (DADS), *Diallil Trisulfida* (DATS) dan *Diallil Sulfida* (DAS)³³. Menurut Pajan *et al.*, 2016 *allicin* yang merupakan senyawa utama *Allium sativum* L. mampu meningkatkan kemampuan membran dinding bakteri yang mengakibatkan gugus sulfhidril dan disulfide pada sistein dan asam amino sistein hancur, hancurnya gugus dapat menghambat sintesis enzim protease yang menghancurkan membran sitoplasma di dinding bakteri dan mengganggu metabolisme protein dan asam nukleat yang mengakibatkan tidak terjadinya proliferasi pada bakteri³⁴.

Pada fraksi air tidak terbentuk zona hambat sehingga kemungkinan kandungan senyawa yang tertarik pada fraksi air bukan senyawa yang berpotensi sebagai antibakteri atau membutuhkan konsentrasi yang lebih tinggi agar terbentuk zona hambat pada *S.aureus*. Fraksi air bersifat polar, kandungan antibakteri yang terdapat tersari pada fraksi tersebut antara lain flavonoid, alkaloid dan tanin^{23,24}. Flavonoid bekerja dengan melepaskan energi transduksi pada membran sitoplasma dan menghambat pergerakan bakteri³⁵. Mekanisme kerja alkaloid mengganggu komponen penyusun peptidoglikan di sel bakteri sehingga tidak terbentuk secara utuh lapisan dinding utuh dan sel mengalami lisis³⁶. Sedangkan tanin bekerja melalui enzim dan mengganggu transport protein pada lapisan dalam sel bakteri sehingga aktivasi bakteri terganggu dan tanin memiliki target di polipeptida dinding sel bakteri sehingga pembentukan dinding sel bakteri menjadi terganggu³⁷.

Apabila dibandingkan dengan fraksi lainnya, hanya fraksi etil asetat yang menunjukkan adanya aktivitas antibakteri terhadap *S.aureus*. Etil asetat merupakan pelarut yang bersifat semipolar sehingga dapat menarik senyawa yang bersifat polar maupun nonpolar³⁸. Adanya aktivitas antibakteri kemungkinan disebabkan senyawa yang bersifat sebagai antibakteri sebagian besar terlarut dalam fraksi etil asetat, yaitu senyawa utama dari umbi *Allium sativum* L. yaitu *allicin*. Ilić (2011) menyatakan *allicin* termasuk kedalam senyawa semi polar³⁹. *Allicin* merupakan senyawa yang bersifat tidak stabil, mudah menguap (volatile) dan dapat bertahan sebentar yang selanjutnya akan mulai terdegradasi^{40,41}. Fraksi etil dapat menarik senyawa triterpenoid yang memiliki mekanisme kerja berikatan dengan porin pada membran luar dinding sel bakteri untuk membentuk ikatan polimer yang kuat sehingga porin akan rusak dan menyebabkan berkurangnya permeabilitas dinding sel⁴². Menurut Naibaho *et al.*, 2015 senyawa yang paling banyak dari fraksi etil asetat antara lain saponin, flavonoid, triterpenoid dan steroid. 2-furancarboxaldehyd, 5-(hidroksimetil), asam asetat (CAS) asam etaboat, formamid, asam asetat, hidrazida, 2-

furankarboksaldehid, 5-metil-(CAS) 5-metil-2-furfural⁴³. Banyaknya senyawa yang tertarik dari fraksi etil asetat menyebabkan zona hambat yang terbentuk lebih besar. Hal tersebut didukung oleh penelitian yang dilakukan oleh Soraya *et al.*, 2015 zat aktif semakin banyak yang terkandung didalamnya maka semakin besar zona hambat pertumbuhan yang terbentuk semakin besar⁴⁴.

Adanya kategori resisten dan intermediet pada fraksi-fraksi ekstrak etanol *Allium sativum L.* juga dikatakan bahwa konsentrasi 50% yang digunakan kurang tinggi. Hal tersebut menunjukkan bahwa semakin tinggi konsentrasi ekstrak *Allium sativum L.* maka semakin besar juga zona hambat yang terbentuk⁴¹. Penggunaan konsentrasi 50% pada penelitian ini dikarenakan dengan konsentrasi 50% zona hambat yang terbentuk yang besar dibandingkan konsentrasi 25% dan 12,5%.

Penelitian ini tidak dilakukan uji fitokimia sehingga tidak diketahui senyawa-senyawa aktif pada tiap fraksi ekstrak etanol umbi *Allium sativum L.* sehingga kemungkinan senyawa aktif yang terdapat pada fraksi tidak memiliki kadar yang cukup dalam menghambat pertumbuhan *S.aureus* atau senyawa aktif tersebut tidak memiliki aktivitas antibakteri. Penelitian analisa bias yang dilakukan terbukti bahwa tween 80 yang digunakan menunjukkan tidak adanya zona hambat yang terbentuk sehingga tidak adanya aktivitas antibakteri.

Daya Hambat Eritromisin terhadap *S.aureus*

Pada penelitian ini eritromisin dosis tunggal dan ganda tidak mampu membentuk zona hambat terhadap *S.aureus*. Pada penelitian ini diduga disebabkan bakteri memiliki resisten terhadap eritromisin.

Standar interpretasi diameter zona hambat menurut *Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI)* eritromisin mengalami resisten apabila zona hambat ≤ 14 mm⁴⁵. Penelitian Deyno *et al.*, 2017 menunjukkan bahwa *S.aureus* mengalami resistensi terhadap eritromisin sebesar 41% dan pada penelitian lain *S.aureus* mengalami resistensi terhadap eritromisin sebesar 68,3%.^{7,8} Mekanisme resistensi bakteri terhadap eritromisin yaitu menurunnya dinding sel kuman, berubahnya reseptor obat pada ribosom kuman, dan hidrolisis obat oleh esterase yang dihasilkan oleh kuman tertentu (*Enterobacteriaceae*).⁶ Menurut Perovic, 2018 kerja bakteri untuk menjadi resistensi dengan mekanisme efflux yang dikodekan oleh gen untuk mengidentifikasi dan mengeluarkan bahan kimia agen antibakteri dan senyawa struktural yang tidak terkait menghasilkan konsentrasi antibiotik yang rendah menjadi sedikit bahkan tidak memiliki efek pertumbuhan bakteri⁴⁶. Menurut Katzung *et al.*, 2014 resistensi terhadap eritromisin biasanya disandi oleh plasmid. Tiga mekanisme resistensi terhadap eritromisin yang diketahui adalah permeabilitas membran sel berkurang atau efluks aktif, pembentukan oleh *Enterobacteriaceae enterase* yang

menyebabkan terjadinya makrolid lisis, dan modifikasi tempat pengikatan di ribosom oleh mutasi kromosom atau oleh metilase yang terbentuk secara konstitutif.⁶ Menurut Piatwoska *et al.*, 2012 faktor penting yang membatasi penyerapan eritromisin oleh sel *S.aureus* adalah adanya penghalang dari permeabilitas pada dinding sel sehingga penyerapan eritromisin ke sel *S.aureus* menjadi terbatas⁴⁷.

Daya Hambat Kombinasi Eritromisin dengan Fraksi n-Heksana, Fraksi Etil Asetat dan Fraksi Air Ekstrak Etanol Umbi *Allium sativum L.* terhadap *S.aureus*

Zona hambat kombinasi eritromisin dengan fraksi n-heksana dan fraksi air ekstrak etanol umbi *Allium sativum L.* terhadap *S.aureus* memiliki interaksi *not distinguishable*. Interaksi *not distinguishable* pada kombinasi eritromisin dengan fraksi n-heksana dan fraksi air diduga diakibatkan oleh *S.aureus* yang telah mengalami resistensi dan kurangnya konsentrasi fraksi n-heksana dan fraksi air ekstrak etanol *Allium sativum L.* sehingga tidak mampu menghambat *S.aureus*. Menurut Soraya *et al.*, 2015 semakin tinggi konsentrasi bawang putih, maka nilai diameter zona hambat juga semakin besar⁴⁴. Penelitian lain yang dilakukan oleh Ramadenti tahun 2008 membuktikan bahwa semakin besar konsentrasi maka semakin besar juga aktivitas antibakteri yang dihasilkan⁴⁸.

Zona hambat yang terbentuk dari kombinasi eritromisin dengan fraksi etil asetat ekstrak etanol umbi *Allium sativum L.* terhadap *S.aureus* sebesar $22,52 \pm 0,76$ mm dan memiliki interaksi potensiasi. Dikatakan interaksi potensiasi dimana salah satu antibiotik tunggal atau fraksi tunggal sama dengan nol dan kombinasi antibiotik dengan fraksi lebih besar dari antibiotik tunggal dan fraksi tunggal. Fraksi etil asetat merupakan semi polar sehingga menarik senyawa yang bersifat semipolar yaitu triterpenoid⁴⁹. *Allicin* yang bersifat semipolar kemungkinan tertarik pada pelarut etil asetat. Penelitian yang dilakukan oleh Naibaho *et al.*, 2015 menyatakan etil asetat *Allium sativum L.* memiliki kandungan senyawa saponin, flavonoid, triterpenoid dan steroid⁴³. Mekanisme kerja dari *allicin* sebagai antibakteri produksi RNA bakteri dihambat, ketika RNA tidak terbentuk, maka terhalangnya sintesis DNA. *Allicin* juga bekerja pada sintesis lipid pada bakteri, maka pada dinding sel bakteri memiliki lapisan fosfolipid yang tidak terbentuk dengan baik sehingga terhambatnya pembelahan dan pertumbuhan⁵⁰. Berbeda dengan mekanisme kerja dari eritromisin menghambat sintesis protein dengan mengikat subunit 50S ribosomal RNA bakteri⁶.

KESIMPULAN

Dari hasil penelitian ini dapat disimpulkan bahwa kombinasi eritromisin dengan fraksi etil asetat ekstrak etanol *Allium sativum L.* terhadap *Staphylococcus aureus* memiliki bentuk interaksi potensiasi.

SARAN

Adapun saran untuk meningkatkan dan mengembangkan penelitian ini selanjutnya adalah dengan melakukan fitokimia mengetahui senyawa aktif yang terdapat pada fraksi n-heksana, etil asetat dan air dari *Allium sativum L.*

UCAPAN TERIMAKASIH

Terima kasih disampaikan kepada IOM FK UNISMA, kelompok penelitian yang telah membantu penelitian ini dan dr. Rahma Triliana, M.Kes, PhD sebagai *peer reviewer*.

DAFTAR PUSTAKA

1. Fildzah, A. M., & Masyitah, S. Determinan Infeksi Nosokomial Pada Pasien di Rumah Sakit Pusat Pertamina Tahun 2017. *Jurnal Kesehatan Masyarakat*. 2017;1(1), 1–11.
2. Pratama, A. C., & Bangkele, E. Y. Identifikasi Bakteri Udara di Ruang Rawat Inap Paviliun Melati RSUD Undata Palu Tahun 2017. *Jurnal Ilmiah Kedokteran*. 2018;5(1), 61–71.
3. Bilung, L. M., Tahar, A. S., Kira, R., Mohd Rozali, A. A., & Apun, K. High Occurrence of *Staphylococcus aureus* Isolated from Fitness Equipment from Selected Gymnasiums. *Journal of Environmental and Public Health*. 2018.
4. Khariunnisa, R., Soleha, T. & Ramadhian, M. Identifikasi dan Uji Resistensi *Staphylococcus aureus* Pada Ulkus Diabetik di Instalasi Penyakit Dalam RSUD Dr. H. Abdul Moeloek. *Journal Agromedicine Unila*. 2020;7(1).
5. Adriana, Y., & Fauziah, S. Potensi Antibiotik Dan Uji Difusi Secara in Vitro Pada Formulasi Krim Eritromisin. *Journal Medical Profession*. 2019;3(3).
6. Katzung, B. G., & Trevor, A. J. *Basic & Clinical Pharmacology 13th Edition*. USA: McGraw-Hill. 2015.
7. Deyno, S., Fekadu, S., & Astatkie, A. Resistance of *Staphylococcus aureus* to antimicrobial agents in Ethiopia: A meta-analysis. *BioMed Central*. 2017;6(1), 1–15.
8. Mostafa, M., Siadat, S. D., Shahcheraghi, F., Vaziri, F., Japoni-Nejad, A., Vand Yousefi, J., Rajaei, B., Harifi Mood, E., Ebrahim Zadeh, N., Moshiri, A., Seyed Siamdoust, S. A., & Rahbar, M. Variability in gene cassette patterns of class 1 and 2 integrons associated with multi drug resistance patterns in *Staphylococcus aureus* clinical isolates in Tehran-Iran. *BMC Microbiology*. 2015;15(1), 1–9.
9. dos Santos, A. T. B., Araújo, T. F. S., da Silva, L. C. N., Silva, C. B., Oliveira, A. F. M., Araújo, J. M., Correia, M. T. S., & Lima, V. L. M. Organic extracts from *Indigofera suffruticosa* leaves have antimicrobial and synergic actions with erythromycin against *Staphylococcus aureus*. *Frontiers in Microbiology*. 2015; 6(13), 1–8.
10. Wendakoon, C., Calderon, P., & Gagnon, D. Evaluation of Selected Medicinal Plants Extracted in Different Ethanol Concentrations for Antibacterial Activity against Human Pathogens. *Journal of Medicinally Active Plants*. 2012; 1(2), 60–68.
11. Salim, H. H. U., & Soleha, T. U. Pengaruh Aktivitas Antimikroba Ekstrak Bawang Putih (*Allium sativum*) Terhadap Bakteri Gram Positif (*Staphylococcus aureus*) dan Gram Negatif (*Escherichia coli*) Secara In Vitro. *Medula*. 2017. 7, 66–70.
12. Shang, A., Cao, S. Y., Xu, X. Y., Gan, R. Y., Tang, G. Y., Corke, H., Mavumengwana, V., & Li, H. Bin. Bioactive compounds and biological functions of garlic (*allium sativum L.*). *Foods*. 2019; 8(7), 1–31.
13. Prastiwi, R., Siska, S., & Marlita, N. Parameter Fisikokimia dan Analisis Kadar Allyl Disulfide dalam Ekstrak Etanol 70% Bawang Putih (*Allium sativum L.*) dengan Perbandingan Daerah Tempat Tumbuh. *Pharmaceutical Sciences and Research*. 2017; 4(1), 32–47.
14. Szychowski, K. A., Rybczyńska-Tkaczyk, K., Gawel-Beben, K., Aświeca, M., Kara, M., Jakubczyk, A., Matysiak, M., Binduga, U. E., & Gmiński, J. Characterization of Active Compounds of Different Garlic (*Allium sativum L.*) Cultivars. *Polish Journal of Food and Nutrition Sciences*. 2018;68(1), 73–81.
15. Dewi, I. P., Orde, I. M., & Verawaty, V. Efektivitas Gel Ekstrak Etanol Bawang Putih (*Allium Sativum L.*) Terhadap Bakteri *Staphylococcus Aureus*. *Jurnal Riset Kefarmasian Indonesia*. 2020; 2(2), 105–112.
16. Moulia, M. N., Syarief, R., Iriani, E. S., Kusumaningrum, H. D., & Suyatma, N. E. Antimikroba Ekstrak Bawang Putih. *Jurnal Pangan*. 2018;27(1), 55–66.
17. Tanaya, V., & Retnowati, R. Fraksi semi polar dari daun mangga kasturi (*Mangifera casturi Kosterm*). *Kimia Student Journal*. 2015;1(1), 778–784.
18. Arifin, B., & Ibrahim, S. Struktur, Bioaktivitas Dan Antioksidan Flavonoid. *Jurnal Zarah* .2018;6(1),21–29.
19. Romadanu, Rachmawati, S. H., & Lestari, S. D. Pengujian Aktivitas Antioksidan Ekstrak Bunga Lotus (*Nelumbo Nucifera*). *Fishtech*. 2014;3(1).
20. Haryoto, & Putri, S. P. Aktivitas Sitotoksik Ekstrak Etanol , Fraksi Heksan , Etil Asetat

- dan Etanol-Air dari Daun Mangrove Tancang (*Bruguiera gymnorrhiza*) terhadap Sel Kanker Payudara T47D. *University Research Colloquium*. 2019;177–183.
21. Puspawati, N. M. I., Yasa, I. G. T. M., & Suirta, I. W. Aktivitas Antibakteri Ekstrak Metanol Daun Cendana (*Santalum album L.*) Terhadap Bakteri *Staphylococcus aureus* dan *Escherichia coli*. *CAKRA KIMIA* 2018;6(2), 116–122.
 22. Zakiah, N., Dinna, C. I., Aulianshah, V., Vonna, A., Yanuarman, & Rasidah. Effectiveness Of Watery Extract And Ethanolic Extract Of Garlic Bulbs (*Allium sativum*). *Pharmaceutical Science and Clinical Research*. 2017;2(2), 90.
 23. Safithri, M., Bintang, M., & Poeloengan, M. Antibacterial Activity of Garlic Extract Against some Pathogenic Animal Bacteria. *Media Peternakan*. 2011; 34(3), 155–158.
 24. Medisusyanti, A. S., & Haryoto. Aktivitas Sitototoksik Fraksi Polar Umbi Bawang Putih (*Allium sativum L.*) Terhadap Sel T47D. 2018.374–378.
 25. Rahayuningsih, N., Pratama, A., & Suhendy, H. Aktivitas Antidiabetika Beberapa Fraksi Ekstrak Daun Alpukat (*Persea Americanna Mill*) Pada Tikus Putih Jantan Dengan Induksi Aloksan. *Jurnal Kesehatan Bakti Tunas Husada : Jurnal Ilmu Keperawatan, Analisis Kesehatan Dan Farmasi*. 2020;20(1).
 26. Putri, S. D., & Purwati. Uji Aktivitas Antioksidan Dan Uji Kadar Flavonoid Fraksi Etil Asetat Kstrak Buah Tomat (*Lycopersicum Esculentum Mill.*). *Indonesia Natural Research Pharmaceutical Journal*. 2019;3(2), 1–2.
 27. Sinulingga, S., Subandrate, S., & Safyudin, S. Uji Fitokimia dan Potensi Antidiabetes Fraksi Etanol Air Benalu Kersen (*Dendrophloe petandra (L) Miq.*) *Jurnal Kedokteran Dan Kesehatan*. 2020;16(1), 76.
 28. Hudzicki, J. Kirby-Bauer Disk Diffusion Susceptibility Test Protocol. *American Society For Microbiology*. 2012;1–13. <https://www.asm.org/Protocols/Kirby-Bauer-Disk-Diffusion-Susceptibility-Test-Pro>
 29. Ziaei-Darounkalaei, N., Ameri, M., Zahraei-Salehi, T., Ziaei-Darounkalaei, O., Mohajer-Tabrizi, T., & Bornaei, L. AZDAST the new horizon in antimicrobial synergism detection. *MethodsX*. 2016;3(232), 43–52.
 30. Sugiyono. Statistik Untuk Penelitian. 2006. Bandung:CV Alfabeta
 31. Nugroho, Agung. Buku Ajar: Teknologi Bahan Alam. Banjarmasin: Lambung Mangkurat University Press. 2017.
 32. Fahmi, Y.I., Andriana, A., Hidayati, D.S. Uji Daya Hambat Ekstrak Bawang Putih (*Allium Sativum*) Terhadap Bakteri (*Staphylococcus Aureus*). *Jurnal Kedokteran*. 2019; 4(2).
 33. Chairunnisa, S., Wartini, N. M., & Suhendra, L. Pengaruh Suhu dan Waktu Maserasi terhadap Karakteristik Ekstrak Daun Bidara (*Ziziphus mauritiana L.*) sebagai Sumber Saponin. *Jurnal Rekayasa Dan Manajemen Agroindustri*. 2019;7(4), 551.
 34. Pajan, S. A., Waworuntu, O., & Leman, M. A. Potensi Antibakteri Air Perasan Bawang Putih (*Allium Sativum L*) Terhadap Pertumbuhan *Staphylococcus Aureus*. *Pharmacon*. 2016;5(4), 77–89.
 35. Manik, D. F., Hertiani, T., & Anshory, H. Analisis Korelasi Antara Kadar Flavonoid Dengan Aktivitas Antibakteri Ekstrak Etanol Dan Fraksi-Fraksi Daun Kersen (*Muntingia calabura L.*) Terhadap *Staphylococcus aureus*. *Khazanah*. 2014;6(2),1–11.
 36. Ningsih, D. R., Zulfahair, & Kartika, D. Identifikasi Senyawa Metabolit Sekunder Serta Uji AKtivitas Ekstrak Daun Sirsak Sebagai Antibakteri. *Molekul*. 2016; 11, 101–111.
 37. Egra, S., Mardhiana, ., Rofin, M., Adiwena, M., Jannah, N., Kuspradini, H., & Mitsunaga, T. Aktivitas Antimikroba Ekstrak Bakau (*Rhizophora mucronata*) dalam Menghambat Pertumbuhan Ralstonia Solanacearum Penyebab Penyakit Layu. *Agrovigor*. 2019;12(1), 26.
 38. Putri, W. S., Warditiani, N. K., & Larasanty, L. P. F. Skrining Fitokimia Ekstrak Etil Asetat Kulit Buah Manggis (*Garcinia Mangostana L.*). *Journal Pharmacon*. 2013;09(4), 56–59.
 39. Ilic, D., Nikolic, V., Nikolic, L., Stankovic, M., Stanojevic, L., & Cakic, M. Allicin and related compounds: Biosynthesis, synthesis and pharmacological activity. *Physics, Chemistry and Technology*. 2011 ;9(1), 9–20.
 40. Arief, D. Z., Achyadi, N. S., & Franisa, R. Daya Hambat Ekstrak Bawang Putih Terhadap S.aureus dan Total Mikroba Dalam Daging. *Pasundan Food Technology Journal*. 2019;6(3), 136–141.
 41. Prihandani, S. S., Poeloengan, M., Noor, S. M., & Andriani. Uji Daya Antibakteri Bawang Putih (*Allium sativum L.*) Terhadap Bakteri *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli*, *Salmonella typhimurium* Dan *Pseudomonas aeruginosa* Dalam Meningkatkan Keamanan Pangan. *Informatika Pertanian*. 2015; 24(1), 53.
 42. Chairunnisa, O. P. Efek Bawang Putih (*Allium Sativum L*) Sebagai Pengobatan

- Penyakit Jantung Koroner. *Jurnal Ilmiah Kesehatan Sandi Husada*. 2019; 8(2), 250–254.
43. Naibaho, F. G., Bintang, M., & Pasaribu, F. H. Antimicrobial Activity of *Allium chinense* G. Don. *Current Biochemistry*. 2017;2(3), 129–138.
 44. Soraya, C., Chismirina, S., & Novita, R. Pengaruh Perasan Bawang Putih (*Allium sativum* L.) Sebagai Bahan Irigasi Saluran Akar Dalam Menghambat Pertumbuhan *Enterococcus faecalis* Secara In Vitro. *Cakradonya Dent Journal*. 2018;10(1), 1–9.
 45. Oladipo, I. C., Ogunsona, S. B., & Abayomi, M. A. Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) As a Cause of Nosocomial Wound Infection in Ibadan, Nigeria. *European Journal of Pharmaceutical and Medical Research*. 2019;6(4), 135–139.
 46. Perović, S., Veinović, G., & Stanković, J. A. A Review On Antibiotic Resistance: Origin And Mechanisms Of Bacterial Resistance As Biological Phenomenon. *Genetika*. 2018;50(3), 1123–1135.
 47. Piatkowska, E., Piatkowski, J., & Przondo-Mordarska, A. The strongest resistance of *Staphylococcus aureus* to erythromycin is caused by decreasing uptake of the antibiotic into the cells. *Cellular and Molecular Biology Letters*. 2012;17(4), 633–645.
 48. Ramadenti, F., Sundaryono, A., & Handayani, D. Uji Fraksi Etil Asetat Daun *Peronema canescens* terhadap *Plasmodium berghei* pada *Mus musculus*. *Alotrop Jurnal Pendidikan Dan Ilmu Kimia*. 2017;2(1), 89–92.
 49. Putri, W. S., Warditiani, N. K., & Larasanty, L. P. F. Skrining Fitokimia Ekstrak Etil Asetat Kulit Buah Manggis (*Garcinia Mangostana* L.). *Journal Pharmacon*. 2013;09(4), 56–59.
 50. Purwantiningsih, T. I., Rusae, A., & Freitas, Z. Uji In Vitro Antibakteri Ekstrak Bawang Putih sebagai Bahan Alami untuk Menghambat Bakteri *Staphylococcus aureus* dan *Escherichia coli* Garlic Extract Antibacterial In Vitro Test as Nature Ingredient to Inhibit *Staphylococcus aureus* and *Escherichia coli*. *Sains Peternakan*. 2019;17(1), 1–4.