

Studi Literatur Aktivitas Senyawa Aktif Antibakteri Madu terhadap *Methicillin-Resistant Staphylococcus aureus* (MRSA)

Herlan Azzahra Salsabila*, Suwendar, Sri Peni Fitrianiingsih

Prodi Farmasi, Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam, Universitas Islam Bandung, Indonesia.

*Azzahraherlan@gmail.com, suwendarsuwendar48@gmail.com, spfitrianiingsih@gmail.com

Abstract. The incidence of antibiotic resistance can be caused by various things, including the use of antibiotics without a prescription. To overcome this, new alternative antibacterial compounds from natural sources are needed. One of the natural sources in question is honey. The research was conducted using a literature review method from articles and research journals that have been published nationally and internationally. The purpose of this literature study was to examine the antibacterial activity of honey against *Methicillin-Resistant Staphylococcus aureus* (MRSA) and to determine the active compounds in honey that have activity against these bacteria. The inclusion criteria for data collection were journals in Indonesian or English, fully accessible, and having the keywords "Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus*" "Honey" "Anti bacterial Effect" "Active Compound of Honey". The exclusion criteria were review articles, scientific articles that could not be fully accessed. After passing the screening article review stage, 9 articles were obtained the inclusion criteria that could be studied further. From the results of the literature study, it was found that honey has the potential to inhibit the growth of *Methicillin-Resistant Staphylococcus aureus* (MRSA) by means of the active compounds in honey in the form of hydrogen peroxide, methylglyoxal, methyl syringate and leptosperin which have antibacterial properties against *Methicillin-Resistant Staphylococcus aureus* (MRSA).

Keywords: *Literature study, honey, antibacteria, Methicillin-Resistant Staphylococcus aureus (MRSA).*

Abstrak. Kejadian resistensi antibiotik dapat disebabkan oleh berbagai hal, diantaranya adalah penggunaan antibiotik tanpa resep. Untuk mengatasi hal ini diperlukan senyawa antibakteri alternatif baru dari sumber alami. Salah satu sumber alami yang dimaksud ialah madu. Penelitian dilakukan dengan metode systematic literature review dari artikel maupun jurnal penelitian yang telah dipublikasikan secara nasional maupun internasional. Tujuan studi literatur ini adalah mengkaji adanya aktivitas anti bakteri madu terhadap *Methicillin-Resistant Staphylococcus aureus* (MRSA) dan mengetahui senyawa aktif pada madu yang memiliki aktivitas terhadap bakteri tersebut. Kriteria inklusi pengambilan data adalah jurnal berbahasa indonesia atau bahasa inggris, dapat diakses lengkap, dan memiliki kata kunci "Senyawa Aktif" "Antibakteri", "Madu", "Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus*". Kriteria eksklusi berupa artikel review dan artikel ilmiah yang tidak bisa diakses full text. Setelah melewati tahapan skrining artikel review, diperoleh sebanyak 9 artikel yang memenuhi kriteria inklusi untuk dikaji secara lebih lanjut. Dari hasil studi literatur didapatkan bahwa madu berpotensi menghambat pertumbuhan *Methicillin-Resistant Staphylococcus aureus* (MRSA) dengan kandungan senyawa aktif pada madu berupa hidrogen peroksida, methylglyoxal, methyl syringate dan leptosperin yang memiliki sifat antibakteri terhadap *Methicillin-Resistant Staphylococcus aureus* (MRSA).

Kata Kunci: *Studi literatur, madu, atibakteri, Methicillin-Resistant Staphylococcus aureus (MRSA).*

A. Pendahuluan

Angka Resistensi Antimikroba (AMR) semakin meningkat akibat penggunaan antibiotik yang tidak sesuai dengan dosis. Pada tahun 1961 ditemukan adanya resistensi bakteri dari isolat klinis *Staphylococcus aureus* terhadap antibiotik metisilin (*Methicillin-Resistant Staphylococcus aureus*) menjadi bakteri patogen di Rumah Sakit seluruh dunia (WHO, 2014). Strain bakteri yang resisten terhadap sebagian besar antibiotik menghadirkan kekhawatiran bahwa antibiotik baru belum tersedia (Todar, 2012). Madu menjadi sumber alami alternatif yang menunjukkan aktivitas antibakteri, dalam penelitian Almasaudi (2017) madu manuka mampu menurunkan pola resistensi *Staphylococcus aureus* dibandingkan dengan antibiotik konvensional, hal ini menunjukkan bahwa madu memiliki potensi antibakteri sebagai alternatif alami menghadapi ancaman resistensi bakteri terhadap antibiotik, maka dilakukan penelitian pada madu terhadap pertumbuhan bakteri *Methicillin-Resistant Staphylococcus aureus* (MRSA). Studi literatur ini dilakukan untuk mengkaji adanya aktivitas antibakteri madu terhadap *Methicillin-Resistant Staphylococcus aureus* (MRSA) dan mengetahui senyawa aktif pada madu yang memiliki aktivitas terhadap bakteri *Methicillin-Resistant Staphylococcus aureus* (MRSA).

B. Metodologi Penelitian

Penelitian dilakukan menggunakan metode *Systematic Literature Review* (SLR) Dilakukan Pengambilan data dengan penyaringan inklusi dan eksklusi dengan kriteria inklusi jurnal terpublikasi dengan bahasa Indonesia dan Inggris, jurnal ilmiah yang dipublikasikan 10 tahun terakhir, dan memiliki kata kunci “Senyawa Aktif” “Antibakteri”, “Madu”, “*Methicillin-Resistant Staphylococcus aureus*” “Honey” “Antibacterial activity” “Active Compound of Honey”. Kriteria eksklusi berupa artikel *review*, tidak bisa diakses penuh. Skrining jurnal dilakukan dengan menentukan artikel mana yang akhirnya dipilih sesuai dengan kriteria inklusi. Tahap terakhir dilakukan ekstraksi data dari jurnal terpilih yang kemudian disintesis untuk menjawab tujuan.

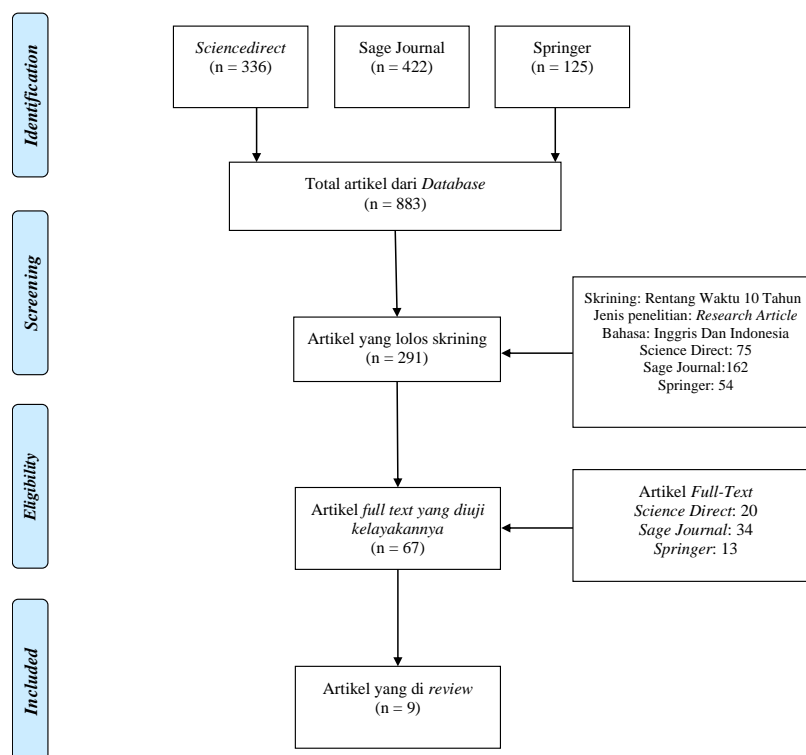
C. Hasil Penelitian dan Pembahasan

Hasil Penelusuran *Systematic Literature Review*

Penelitian dilakukan dengan *systematic literature review*, sebanyak 883 artikel ditemukan setelah melakukan pencarian melalui *database sage journal*, *science direct*, dan *springer*. Dilakukan *screening* sesuai kriteria inklusi didapat 291 artikel kemudian diambil artikel yang memiliki *full* akses sebanyak 67 artikel. *Screening* literatur menghasilkan 9 artikel yang dapat dianalisis lebih lanjut mengenai aktivitas senyawa aktif antibakteri madu terhadap *Methicillin-Resistant Staphylococcus aureus* (MRSA). Tahapan pencarian artikel dapat dilihat pada bagan diagram prisma Gambar.1 Tahapan Pencarian Artikel.

Aktivitas Antibakteri Madu Terhadap *Methicillin Resistant Staphylococcus aureus*

Berdasarkan Tabel 1. uji aktivitas antibakteri beberapa jenis madu terhadap MRSA dilakukan secara *in vitro* dengan dua jenis metode yaitu dilusi media cair dan dilusi media padat. Berbagai jenis madu tersebut semuanya memiliki aktivitas antibakteri walaupun pengujian aktivitas antibakteri dilakukan dengan berbagai macam metode pengujian. Berdasarkan Tabel. 1 dilakukan pengujian madu murni dengan konsentrasi 100%; 70%; 50%; 25% v/v, bahwa madu iran konsentrasi 25% v/v menunjukkan nilai KHM terhadap MRSA berada pada konsentrasi 18.0 % v/v (Hassan, 2020). Hasil tersebut didukung penelitian terdahulu yang menunjukkan adanya aktivitas antibakteri madu terhadap bakteri *S. aureus* yang menunjukkan KHM 12%-95% (Moussa *et al.*, 2012).



Gambar. 1 Tahapan Pencarian Artikel Review

Tabel 1. Hasil Uji Antibakteri Madu Terhadap MRSA

No	Jenis Madu	Metode	KHM	Pustaka
1	Madu Iran	Dilusi Agar	18.0%	Hassan <i>et al.</i> , 2020
2	Manuka	Dilusi Agar	10.0%	Almasaudi <i>et al.</i> , 2017
3	Madu <i>stingless</i> H6	Dilusi <i>Broth</i>	0.62%	Nishio <i>et al.</i> , 2016
	Madu <i>singless</i> H7		1.25%	
4	Manuka	Dilusi <i>Broth</i>	14.0%	Hussain <i>et al.</i> , 2019
	Saumra		12.0%	
5	Madu Merah	Dilusi <i>Broth</i>	6.25 %	Wasihun <i>et al.</i> , 2016
	Madu Putih		12.5 %	

Pengujian madu manuka dengan seri konsentrasi 10%; 20% dan 50% diperoleh KHM sebesar 10%, hasil uji fisikokimia madu manuka menunjukkan kandungan gula per 100 g madu dengan nilai $82,00 \pm 0,58\%$ serta Madu Manuka memiliki total yang tinggi kandungan fenol sebesar $103,99 \pm 1,68$ mg GAEs/kg. (Almasaudi *et al.*, 2017). Pada pengujian lain madu manuka menunjukkan hasil yang serupa yaitu adanya hambatan pada konsentrasi 12.5% (Sherlock *et al.*, 2010).

Pengujian lainnya pada madu manuka dan madu sumra (*Apis mellifera jemenitica*) Penelitian Hussain (2019) yang dilakukan menggunakan madu konsentrasi 50% dan 25% dalam air steril terhadap MRSA menghasilkan KHM sebesar 14.0% pada madu manuka dan 12.0% pada madu sumra pada konsentrasi madu 50%, penelitian ini juga menunjukkan nilai tersebut dipengaruhi oleh kandungan hidrogen peroksida yang lebih besar dibandingkan madu manuka. Selain itu hasil KHM dari pengujian microbroth dillution menunjukkan bahwa madu sumra menghambat semua isolat klinis dari strain MRSA dan MSSA di konsentrasi 12,0% (v/v) sedangkan madu manuka 14,0% (v/v), hal ini menunjukkan madu sumra memiliki lebih

banyak peroksida atau aktivitas antibakteri sinergis dibandingkan madu manuka. Adanya aktivitas antibakteri madu disebabkan oleh kandungan Hidrogen peroksida dalam madu yang mampu mendegradasi DNA bakteri (Brudzynski, 2011). Selain itu, antibakteri madu juga berasal dari faktor lain seperti kadar keasaman dan osmolaritas tinggi (Kwakman, 2012).

Penelitian menggunakan madu stingless bee *Scaptotrigona postica* (H6) dan *Scaptotrigona bipunctata* (H7) didapatkan bahwa konsentrasi terendah yang mampu menghambat MRSA ialah 0,62 dan 1.25%, aktivitas antibakteri ini disebabkan oleh adanya hidrogen peroksida yang menghambat pertumbuhan madu dan mendegradasi DNA bakteri, penelitian menunjukkan bahwa hidrogen peroksida berkontribusi sebagai antibakteri (Nishio *et al.*, 2016). Selain itu, konsentrasi gula yang tinggi, osmolaritas madu, pH, dan kelembaban juga mempengaruhi pertumbuhan bakteri. (Chan-Rodriguez *et al.*, 2012).

Penelitian menggunakan madu merah dan madu putih asal ethiopia menghasilkan KHM sebesar 6.25 % v/v untuk madu merah dan 12.5 % v/v untuk madu putih yang masing masing dalam konsentrasi madu sebesar 100 % (Wasihun *et al.*, 2016). Penelitian terdahulu menyatakan bahwa strain *S. aureus* ini salah satu bakteri yang paling sensitif terhadap madu, dengan konsentrasi madu terendah sebesar 10%. Adanya aktivitas antibakteri ini dapat disebabkan oleh kandungan hidrogen peroksida, daya antibakteri madu berbeda pada tiap jenis madunya bergantung kepada letak geografis dan bunga dari mana produk akhir berasal (Rio, 2012).

Seyawa Aktif Antibakteri Madu

Hidrogen peroksida menjadi salah satu senyawa aktif utama yang bertanggung jawab untuk aktivitas antimikroba madu, sebagian besar madu menghasilkan peroksida (H₂O₂) ketika diencerkan dan terjadi aktivasi enzim glukosa oskidase yang mengoksidasi glukosa menjadi asam glukanoat dan H₂O₂ (Brudzynski *et al.*, 2011). Penelitian terdahulu menunjukkan aktivitas bakteriostatik dan degradasi DNA pada sel bakteri. Mekanisme kerja hidrogen peroksida sebagai antibakteri ialah dengan menghancurkan membran luar sebagai pelindung bakteri sehingga sel bakteri mati (Kwakman & Zaat, 2012). H₂O₂ adalah kontributor penting pada aktivitas antibakteri madu terdapat dalam konsentrasi variabel dalam madu yang berbeda. Namun, jumlah H₂O₂ yang ada dalam madu cukup rendah (0,002 M) dibandingkan dibandingkan hidrogen peroksida dalam desinfektan (0,8-8 M) (Finnegan, 2010).

Tabel 2. Kandungan Senyawa Aktif Dalam Madu

No	Senyawa	Jenis Madu	Pustaka
1	Hidrogen Peroksida	Madu Iran, Manuka, Sumra, thalla	Brudzynski et al., 2011
2	<i>Methylglyoxal</i>	Manuka	Aggad et al., 2014
3	<i>Methyl syringate</i>	Zantaz, Manuka	Youssef et al., 2021
4	Leptosperin	Manuka	Kato et al., 2012

Methyl syringate (MSYR) dan *methylglyoxal* (MGO) juga berkontribusi terhadap aktivitas antibakteri dalam madu manuka. Komponen MGO merupakan kandungan non peroksidase madu umumnya konsentrasi MGO sekitar 1-10 mg/kg, namun pada madu Manuka konsentrasi MGO mencapai 800 mg/kg yang menjelaskan tingginya efek antibakterial pada madu manuka serta komponen MGO lebih stabil pada pemanasan maupun cahaya (Aggad, 2014). antibakteri MGO menyebabkan perubahan struktur fimbriae bakteri dan flagela yang akan membatasi kekuatan dan motilitas bakteri. (Rabie, 2016).

Pengujian terdahulu menunjukkan aktivitas antibakteri dari kandungan senyawa bioaktif fenol dan flavonoid (Peláez *et al.*, 2021) MSYR sebagai salah satu senyawa fenol yang pada dinyatakan bahwa tingginya kandungan MSYR pada madu zantaz berpotensi memiliki peran sebagai antibakteri (Youssef *et al.*, 2021), karena MSYR memiliki kemampuan untuk menarik radikal bebas superoksida yang memberikan aktivitas antibakteri

pada madu tersebut (Muzzarelli *et al.*, 2012) Mekanisme fenol sebagai antibakteri adalah dengan merusak dinding sel dan merusak enzim-enzim pada bakteri (Mhaske *et al.*, 2012).

Madu Manuka dikenal sebagai madu dengan aktivitas antibakteri yang kuat. Leptosperin (*methyl syringate* β -D-gentiobioside) telah diidentifikasi secara khusus dalam madu Manuka (Kato *et al.*, 2015). Terdapat penelitian mengidentifikasi glikosida baru MSYR (*Methyl Syringate*) yang disebut leptosin. Pengujian yang menggunakan MRSA menunjukkan bahwa Leptosperin memiliki aktivitas antibakteri serta meningkatkan efek bakterisida (Kato *et al.*, 2012).

D. Kesimpulan

Berdasarkan penjabaran hasil uji aktivitas antibakteri madu terhadap *Methicillin-Resistant Staphylococcus aureus* (MRSA) dapat disimpulkan bahwa madu berpotensi menghambat pertumbuhan *Methicillin-Resistant Staphylococcus aureus* (MRSA). Senyawa aktif hidrogen peroksida, methylgloxal, *methyl syringate* dan leptosperin yang terkandung dalam madu memiliki aktivitas antibakteri terhadap *Methicillin-Resistant Staphylococcus aureus* (MRSA).

Acknowledge

Terimakasih diucapkan pada Bapak Abdul Kudus, S.Si., M.Si., Ph.D. selaku Dekan FMIPA Universitas Islam Bandung. Ibu Sani Ega Priani, S.Si., Apt., M.Si. selaku Ketua Prodi Farmasi FMIPA. Bapak Dr. Suwendar. M.Si., Apt. dan Ibu Apt. Sri Peni Fitrianiingsih, M.Si. selaku pembimbing yang telah membimbing dan memberikan arahan kepada penulis.

Daftar Pustaka

- [1] Almasaudi, S. B., Al-Nahari, A., Abd El-Ghany, E., Barbour, E., Al Muhayawi, S. M., Al-Jaouni, S., Azhar, E., Qari, M., Qari, Y. A., & Harakeh, S. (2017). Antimicrobial effect of different types of honey on *Staphylococcus aureus*. *Saudi journal of biological sciences*, 24(6), 1255–1261. <https://doi.org/10.1016/j.sjbs.2016.08.007>
- [2] Brudzynski, K., Abubaker, K., St-Martin, L., & Castle, A. (2011). Re-examining the role of hydrogen peroxide in bacteriostatic and bactericidal activities of honey. *Frontiers in microbiology*, 2, 213. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2011.00213>
- [3] Chan-Rodríguez, D., Ramo'n-Sierra, J., Lope-Ayora, J., Sauri-Duch, E., Cuevas-Glory, L., & Ortiz-Vázquez, E. (2012). Antibacterial properties of honey produced by *Melipona beecheii* and *Apis mellifera* against foodborn microorganisms. *Food Science Biotechnology*, 21, 905–909. doi:10.1007/s10068-012-0118-x
- [4] Finnegan M, Linley E, Denyer SP, McDonnell G, Simons C, Maillard J-Y. Mode of action of hydrogen peroxide and other oxidizing agents: differences between liquid and gas forms. *J Antimicrob Chemother.* (2010) ;65(10):2108–15.
- [5] Hassan Mahmoudi, & Mirzaei, Arezou & Karamolah, Kolsoom & Mahnaie, Mina & Mousavi, Fatemeh & Moghadam, Parisa. (2020). Antibacterial Activity of Honey against Methicillin-Resistant and Sensitive *Staphylococcus aureus* Isolated from Patients with Diabetic Foot Ulcer. *The Open Microbiology Journal*. 14. 260-265. 10.2174/1874434602014010260.
- [6] Hussain, M. B., Kamel, M., Ullah, Z., Ahmad, A., Jiman-Fatani, M., & Ahmad, A. S. (n.d.). (2019) 'In vitro evaluation of methicillin-resistant and methicillin-sensitive *Staphylococcus aureus* susceptibility to Saudi honeys'. <https://doi.org/10.1186/s12906-019-2603-8>
- [7] Kato, Yoji & Araki, Yukako & Juri, Maki & Ishisaka, Akari & Nitta, Yoko & Niwa (2015). Competitive immunochromatographic assay for leptosperin as a plausible authentication marker of manuka honey. *Food Chemistry*. 194. 10.1016/j.foodchem.2015.08.040.
- [8] Kato, Yoji; Umeda, Natsuki; Maeda, Asuna (2012). Identification of a Novel Glycoside, Leptosin, as a Chemical Marker of Manuka Honey. *Journal of Agricultural and Food*

- Chemistry, 60(13), 3418–3423. doi:10.1021/jf300068w
- [9] Kwakman PHS, Zaat SAJ. Antibacterial components of honey. *IUBMB Life*. 2012;64(1):48–55.
- [10] Mhaske, Maya, Baig Nazish Samad, Rashmi Jawade and Ashok Bhansali. “Chemical agents in control of dental plaque in dentistry: An overview of current knowledge and future challenges.” *Advances in Applied Science Research* 3 (2012): n. pag.
- [11] Moussa A, Noureddine D, Mohamed HS, Abdelmelek M, Saad A. Antibacterial activity of various honey types of Algeria against *Staphylococcus aureus* and *Streptococcus pyogenes*. *Asian Pac J Trop Med* 2012; 5(10): 773-6. [[http://dx.doi.org/10.1016/S1995-7645\(12\)60141-2](http://dx.doi.org/10.1016/S1995-7645(12)60141-2)] [PMID: 23043914]
- [12] Muzzarelli, R.A.A., Greco, F., Busilacchi, A., Sollazzo, V., Gigante, A., 2012. Chitosan, hyaluronan and chondroitin sulfate in tissue engineering for cartilage regeneration: a review. *Carbohydr. Polym.* 89, 723–739.
- [13] Nishio E. K., Giovana Carolina Bodnar, Marcia Regina Eches Perugini, (2016) Antibacterial activity of honey from stingless bees *Scaptotrigona bipunctata* Lepeletier, 1836 and *S. postica* Latreille, 1807 (Hymenoptera: Apidae: Meliponinae) against Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA), *Journal of Apicultural Research*, 54:5, 452-460, DOI: 10.1080/00218839.2016.1162985
- [14] Peláez-Acero; J.E. Cobos-Velasco; U. González-Lemus; S.O. Espino-Manzano; G. Aguirre-Álvarez; L. González-Montiel; A.C. Figueira; R.G. Campos-Montiel; (2021). Bioactive compounds and antibacterial activities in crystallized honey liquefied with ultrasound. *Ultrasonics Sonochemistry*, (), -. doi:10.1016/j.ultsonch.2021.105619
- [15] Rabie, E., Serem, J. C., Oberholzer, H. M., Gaspar, A. R., & Bester, M. J. (2016). How methylglyoxal kills bacteria: An ultrastructural study. *Ultrastructural pathology*, 40(2), 107–111. <https://doi.org/10.3109/01913123.2016.1154914>
- [16] Rio, Y.B.P., Aziz, D., Asterina. Perbandingan Efek Antibakteri Madu Asli Sikabu dengan Madu Lubuk Minturun Terhadap *Escherichia coli* dan *Staphylococcus aureus* secara In Vitro. *Jurnal Kesehatan Andalas*. 2012; 1(2): 59-62. <http://jurnal.fk.unand.ac.id/index.php/arsip-artikel/62.html>
- [17] Sherlock, O., Dolan, A., Athman, R., Power, A., Gethin, G., Cowman, (2010). Comparison of the antimicrobial activity of Ulmo honey from Chile and Manuka honey against Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli* and *Pseudomonas aeruginosa*. *BMC Complement. Alt. Med.* 2, 10–47.
- [18] Todar, k., (2012). *Todar's online textbook of bacteriology*. Available from <http://www.textbookofbacteriology.net> [diakses desember 2021].
- [19] Wasihun, Araya Gebereyesus; Kasa, Berhe Gebreslassie (2016). Evaluation of antibacterial activity of honey against multidrug resistant bacteria in Ayder Referral and Teaching Hospital, Northern Ethiopia. *SpringerPlus*, 5(1), 842–. doi:10.1186/s40064-016-2493-x
- [20] World Health Organization. (2014). *Antimicrobial Resistance: Global Report On Surveillance*.
- [21] Youssef Elamine; Hamada Imtara; Maria Graça Miguel; Ofélia Anjos; Letícia M. Estevinho; Manuel Alaiz; Julio Girón-Calle; Javier Vioque; Jesús Martín; Badiâa Lyoussi; (2021). Antibacterial Activity of Moroccan Zantaz Honey and the Influence of Its Physicochemical Parameters Using Chemometric Tools. *Applied Sciences*, (), -. doi:10.3390/app11104675.
- [22] Anshari, Muhammad Khalid, Rusdi, Bertha. (2021). *Studi Literatur Senyawa Aktif Antibakteri dari Ekstrak Daun Salam Koja (Murraya koenigii (Linn) Spreng)*. *Jurnal Riset Farmasi*. 1(2). 156-165.