

Potensi 7-O-Butylnaringenin sebagai Antibakteri pada *Methicillin Resistant Staphylococcus aureus* (MRSA)

Lulu Wilda Nurani¹, Tri Umiana Soleha², M. Ricky Ramadhian²

¹Fakultas Kedokteran, Universitas Lampung

²Bagian Mikrobiologi, Fakultas Kedokteran, Universitas Lampung

Abstrak

Resistensi antibiotik merupakan permasalahan kesehatan yang banyak mendapatkan perhatian karena perkembangannya yang sangat cepat dan luas. Salah satu bakteri yang mengalami resistensi adalah *Staphylococcus aureus*. *Methicillin resistant Staphylococcus aureus* (MRSA) adalah salah satu jenis strain *Staphylococcus aureus* yang resisten terhadap antibiotik yaitu metisilin dan antibiotik golongan β -laktam lainnya yang saat ini perkembangannya cukup memprihatinkan. Di Indonesia, persentasi MRSA mencapai 28%. Antibiotik yang menjadi pilihan pada terapi infeksi MRSA adalah vankomisin. Tetapi telah dilaporkan bahwa terdapat penurunan kepekaan pada agen antibakteri ini, sehingga diperlukan antibakteri baru yang mempunyai potensi sebagai anti-MRSA. Berbagai penelitian telah dilakukan untuk menemukan agen antibakteri termasuk dari senyawa alami yaitu flavonoid dan turunannya. Salah satu penelitian terbaru menunjukkan bahwa 7-O-Butylnaringenin, senyawa turunan flavonoid baru, mempunyai aktivitas antibakteri yang paling tinggi terhadap beberapa bakteri dibandingkan flavonoid lainnya. 7-O-Butylnaringenin sendiri merupakan derivat dari flavonoid jenis flavonon. Mekanisme dari aktivitas bakteri senyawa ini belum diketahui secara pasti tetapi terdapat beberapa cara yang diduga berperan yaitu inhibisi pada sintesis asam nukleat, mengambat fungsi membran sitoplasma, dan mengganggu metabolisme energi. 7-O-Butylnaringenin juga mempunyai aktivitas antibakteri terhadap MRSA yang signifikan. Senyawa ini dapat menghambat pertumbuhan MRSA lebih baik dari pada flavonoid alami misalnya quercetin dan naringenin. Kadar hambat minimal senyawa ini juga jauh lebih rendah daripada flavonoid lainnya. Oleh karena itu, 7-O-Butylnaringenin menjadi senyawa yang sangat potensial sebagai antibakteri pada MRSA.

Kata kunci: Antibakteri, Flavonoid, *Methicillin Resistant Staphylococcus Aureus*, 7-O-Butylnaringenin

Antibacterial Potential of 7-O-Butylnaringenin Against *Methicillin Resistant Staphylococcus aureus* (MRSA)

Abstract

Antibiotic resistance is a worldwide healthcare concern because of its rapid and wide development. One of the resistant bacteria is *Staphylococcus aureus*. *Methicillin resistant Staphylococcus aureus* (MRSA) is one type of *Staphylococcus aureus* strain that is resistant to antibiotics which currently quite alarming. In Indonesia, the percentage of MRSA is 28%. The antibiotic that is preferred in the treatment of MRSA infections is vancomycin. But it has been reported that there is a decrease in susceptibility to these antibacterial agents, so that new antibacterials that have potential as anti-MRSA are required. Various studies have been conducted to discover antibacterial agents including those of the natural compounds of flavonoids and their derivatives. Recent study shows that 7-O-Butylnaringenin, a novel flavonoid compound, has the highest antibacterial activity against some bacteria than any other flavonoid. 7-O-Butylnaringenin itself is a derivative of flavonoid called flavonone. The mechanisms of bacterial activity of these compounds are not yet known for certain but there are several allegedly instrumental ways of inhibition of nucleic acid synthesis, inhibiting cytoplasmic membrane function, and disrupting energy metabolism. 7-O-Butylnaringenin also has significant antibacterial activity against MRSA. This compound can inhibit MRSA growth better than natural flavonoids such as quercetin and naringenin. Minimal inhibitory levels of these compounds are also much lower than other flavonoids. Therefore, 7-O-Butylnaringenin becomes a potentially antibacterial compound in MRSA.

Keywords: Antibacterial, Flavonoid, *Methicillin Resistant Staphylococcus Aureus*, 7-O-Butylnaringenin

Korespondensi: Lulu Wilda Nurani, alamat Jl. Prof. Soemantri Brodjonegoro No. 1, HP 087808790379, e-mail: luluwilda8@gmail.com

Pendahuluan

World Health Organization (WHO) menyatakan bahwa resistensi terhadap antimikroba merupakan permasalahan kesehatan masyarakat yang paling penting.¹ Dari semua bakteri gram positif, *Staphylococcus aureus* paling menyita perhatian karena perkembangan resistensinya sangat cepat baik di rumah sakit maupun komunitas. Selain itu, penyebaran strain resistennya juga sangat masif. *Methicillin Resistant Staphylococcus aureus* (MRSA) merupakan strain *Staphylococcus aureus* yang resisten terhadap antibiotik, yang saat ini perkembangannya semakin meluas. Awalnya, MRSA menjadi masalah karena menyebabkan infeksi yang terjadi di rumah sakit (*hospital-acquired infection*) tetapi dalam satu dekade terakhir, infeksi MRSA di komunitas (*community-acquired infection*) juga mengalami peningkatan di beberapa Negara. Asia merupakan wilayah dengan insidensi MRSA tertinggi di dunia. Sebagian besar rumah sakit di Asia merupakan endemik MRSA dengan proporsi yang diperkirakan antara 28% sampai lebih dari 70% pada awal tahun 2010.² Berdasarkan hasil program surveilans resistensi regional Asia Pasifik pada tahun 2011, persentasi MRSA di Indonesia mencapai 28%.³

Vankomisin merupakan antibiotik pilihan pada tatalaksana infeksi MRSA, tetapi saat ini telah terjadi penurunan kepekaan MRSA terhadap agen antibakteri ini yang menyebabkan kegagalan pengobatan. Oleh karena itu, pengembangan antibakteri baru baik sintesis maupun alami menjadi salah satu upaya yang harus dilakukan. Selama beberapa tahun, penelitian terhadap aktivitas antibakteri bahan-bahan alami banyak dilakukan. Salah satu bahan alami yang memiliki aktivitas antibakteri adalah flavonoid. Flavonoid merupakan senyawa organik yang banyak terdapat pada sel tumbuhan hijau. Beberapa penelitian telah membuktikan aktivitas antibakteri flavonoid dan derivatnya terhadap bakteri resisten misalnya MRSA. Derivat flavonoid yaitu 7-O-Butylningenin merupakan senyawa turunan flavonoid baru, yang mempunyai aktivitas antibakteri yang paling tinggi terhadap beberapa bakteri dibandingkan turunan flavonoid lainnya.⁴

Berdasarkan penjelasan diatas, jurnal ini akan membahas mengenai potensi 7-O-Butylningenin sebagai antibakteri pada

methicillin resistant Staphylococcus aureus (MRSA).

Isi

Methicillin Resistant Staphylococcus aureus (MRSA) merupakan *Staphylococcus aureus* yang resisten terhadap metisilin (antibiotik turunan penisilin) dan antibiotik golongan β -laktam lainnya. MRSA menyebabkan infeksi baik di rumah sakit maupun di komunitas. Di rumah sakit, infeksi MRSA paling banyak terjadi pada pasien *immunocompromised*. Faktor risiko lain infeksi MRSA di rumah sakit adalah pembedahan, dialisis, pengobatan jangka panjang, penggunaan kateter, dan riwayat infeksi MRSA sebelumnya. Di komunitas, infeksi MRSA dapat terjadi pada individu yang sehat tanpa riwayat perawatan di rumah sakit dan prosedur medis lainnya, dan biasanya berhubungan dengan infeksi kulit dan jaringan lunak. Faktor risiko infeksi MRSA di komunitas yaitu kontak yang sering, kulit yang rentan, paparan terhadap permukaan dan benda yang terkontaminasi, dan *hygiene* yang buruk.⁵

MRSA menyebabkan penyakit yang sama dengan infeksi *Staphylococcus aureus* yang sensitif terhadap antibiotik.⁶ Infeksi yang disebabkan *Staphylococcus aureus* yaitu pneumonia, meningitis, empiema, mastitis, infeksi kulit, osteomielitis, endocarditis, dan sepsis. *Staphylococcus aureus* juga dapat menyebabkan infeksi luka bakar dan luka bedah, dimana toksin yang dihasilkan dapat menimbulkan *toxic shock syndrome* yang menyebabkan demam, sakit, dan dalam beberapa kasus menyebabkan kematian. Penyakit yang disebabkan oleh *Staphylococcus aureus* diakibatkan oleh kemampuannya untuk berkembang biak dan menghasilkan berbagai substansi ekstraselular yaitu katalase, hialuronidase, stafilokinase, proteinase, lipase, β laktamase, eksotoksin, leukosidin, toksin eksfoliatif, toksin sindrom syok toksik, dan enterotoksin.⁷

MRSA resisten terhadap hampir semua antibakteri golongan β laktam yang terdiri dari penisilin dan sefalosporin. Antibakteri golongan ini bekerja dengan menghambat sintesis dinding sel khususnya selama pembentukan peptidoglikan yang menyebabkan dinding bakteri mudah lisis. Golongan β laktam berperan sebagai senyawa yang memiliki struktur mirip substrat yang akan

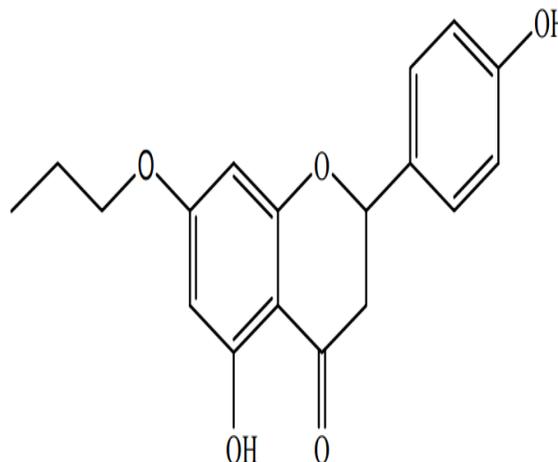
menempel padasi aktif *penicillin binding protein* (PBP), sehingga dapat menghambat proses ikatan silang polimer peptidoglikan. Kebanyakan resistensi *Staphylococcus aureus* terhadap β laktam disebabkan oleh perubahan PBP. Gen *mec* (*mecA*, *mecB*, dan *mecC*) dianggap sebagai penyebab resistensi MRSA. Gen ini mengkode protein spesifik yang disebut dengan PBP2A yang merupakan modifikasi dari PBP.⁸

Penapisan secara empiris aktivitas antibakteri senyawa kimia menjadi strategi yang relatif baru untuk mengembangkan obat. Pendekatan dengan cara tersebut mendapatkan hasil bahwa produk alami merupakan bahan yang cukup kaya akan potensi sebagai agen antibakteri.⁴ Salah satu senyawa alami yang cukup melimpah adalah flavonoid, yang terdapat pada buah-buahan, sayur-sayuran, kacang-kacangan, biji-bijian, batang, dan bunga. Selain itu senyawa ini juga terdapat pada teh, madu, dan banyak bahan makanan lainnya. Struktur kimia dasar dari senyawa flavonoid adalah inti flavanoid yang terdiri dari dua inti benzena yang terikat pada suatu rantai *pyran* heterosiklik. Flavonoid dapat diklasifikasikan berdasarkan asal biosintesisnya misalnya isoflavon, flavon, flavonol, antosianidin, flavan, dan flavanon. Flavonoid telah banyak diteliti dan terbukti aktivitas antibakterinya.⁹

Terdapat beberapa literatur yang membahas mekanisme aktivitas antibakteri flavonoid. Masing-masing jenis flavonoid mempunyai target komponen dan fungsi sel bakteri yang berbeda dalam aktivitas antibakterinya sesuai dengan struktur kimianya. Beberapa penelitian telah mencoba mengidentifikasi ciri struktur umum komponen aktif pada beberapa jenis flavonoid. Struktur umum komponen aktif ini bisa jadi diperlukan agar flavonoid bisa masuk ke dalam sel bakteri. Akan tetapi, suatu jenis flavonoid dapat mempunyai target sel multipel, tidak hanya satu tempat kerja spesifik pada aktivitas antibakterinya.⁹

Naringenin merupakan flavanon yang ditemukan pada anggur dan tomat. Senyawa ini banyak menarik peneliti karena memiliki spektrum aktivitas biologis yang luas termasuk aktivitas antibakteri, antijamur, antioksidan, dan antikanker.¹⁰ Hasil penelitian yang dilakukan oleh Ng'uni, dkk (2015) didapatkan bahwa naringenin

dapat meningkatkan aktivitas antibakteri ampisilin, metisilin, tetrasiklin, dan vankomisin terhadap MRSA.¹¹ Meskipun efek antimikroba dari beberapa flavonoid alami pada MRSA telah dilaporkan^{9,12}, efek anti-MRSA dari flavonoid baru, turunan yang secara kimiawi disintesis dari flavonoid alami, belum banyak dipelajari.⁽¹³⁾



Gambar 1. Struktur Kimia 7-O Butylnaringenin.¹⁴

Derivat naringenin baru yang banyak diteliti adalah 7-O-butylnaringenin. Hal ini disebabkan oleh potensi aktivitas antibakteri yang tinggi. Turunan naringenin ini merupakan campuran dari larutan naringenin, butil bromid, dan K_2CO_3 yang dilarutkan dalam dimetilformamid yang diaduk pada suhu ruangan selama 12 jam. Campuran tersebut kemudian ditambahkan dengan larutan NH_4Cl yang tersaturasi dan diekstraksi dengan etil asetat. Ekstrak kemudian dikeringkan dengan $MgSO_4$ anhidrat. Setelah penguapan, produk mentah yang dihasilkan dimurnikan dengan *flash column chromatography* untuk menghasilkan minyak jernih dengan hasil 35%.⁴

Lee, dkk (2013) telah melakukan penelitian yang bertujuan untuk mengevaluasi aktivitas antibakteri derivat naringenin, 7-O-butylnaringenin, dibandingkan dengan flavonoid alami yaitu quercetin dan naringenin itu sendiri. Hasilnya didapatkan bahwa 7-O-butylnaringenin mempunyai aktivitas antibakteri yang tinggi terhadap MRSA dan kadar hambat minimal (KHM) yang lebih rendah dibandingkan dengan flavonoid alami (Tabel 1).¹³

Tabel 1. Perbandingan KHM Flavonoid¹³

Strain MRSA	KHM (mM)		
	Quercetin	Naringenin	7-O- butylnaringenin
<i>S. aureus</i> 6	10	20	0,625
<i>S. aureus</i> 7	10	20	0,625
<i>S. aureus</i> 8	10	20	0,625

Hal ini berhubungan dengan hasil dari penelitian yang menunjukkan hubungan aktivitas antibakteri dengan struktur flavonoid dimana didapatkan bahwa 2', 4'- atau 2', 6'-dihidroksilasi cincin B dan 5,7-dihidroksilasi cincin A dalam struktur flavonon (misalnya naringenin) penting untuk aktivitas anti-MRSA yang signifikan dan substitusi dengan kelompok alifatik tertentu pada posisi 6- atau 8- juga meningkatkan aktivitasnya.⁹

Walaupun belum sepenuhnya diketahui, inhibisi sintesis asam nukleat, fungsi membran sitoplasma, dan metabolisme energi merupakan mekanisme yang paling memungkinkan pada aktivitas antibakteri 7-O-butylnaringenin.⁹

Penelitian Lee dkk (2013) diatas menunjukkan bahwa 7-O-butylnaringenin mempunyai aktivitas antibakteri yang lebih tinggi dibandingkan dengan flavonoid alami dan dapat menjadi senyawa dengan potensi yang besar sebagai antibakteri terhadap MRSA.⁹

Ringkasan

Methicillin Resistant Staphylococcus aureus (MRSA) adalah strain *Staphylococcus aureus* yang resisten terhadap metisilin (antibiotik turunan penisilin) dan antibiotik golongan β -laktam lainnya. MRSA dapat menyebabkan infeksi baik di

rumah sakit maupun komunitas. Infeksi MRSA yang tidak mendapat tatalaksana dapat menyebabkan kematian. Oleh karena itu terapi antibakteri merupakan hal yang penting. Namun, terapi pilihan pada infeksi akibat MRSA telah mengalami penurunan sensitivitas sehingga dapat menyebabkan kegagalan pada pengobatan, maka dari itu diperlukan antibakteri baru baik sintesis maupun alami untuk mengatasi infeksi akibat bakteri ini. Salah satu senyawa yang berpotensi sebagai antibakteri yaitu 7-O-butylnaringenin, derivat naringenin jenis flavonon. Meskipun mekanismenya belum diketahui secara pasti, penghambatan terhadap sintesis asam nukleat, fungsi membran sitoplasma, dan metabolisme energi diduga berperan pada kemampuannya sebagai antibakteri. Senyawa 7-O-butylnaringenin mempunyai aktivitas antibakteri yang lebih tinggi dari pada flavonoid alami misalnya quercetin dan naringenin itu sendiri. Konsentrasi hambat minimum yang dimiliki 7-O-butylnaringenin juga jauh lebih rendah daripada flavonoid alami. Dari hasil tersebut, dapat diketahui bahwa 7-O-butylnaringenin merupakan senyawa turunan flavonoid yang sangat berpotensi sebagai antibakteri untuk terapi antibiotik terhadap MRSA.

Simpulan

Senyawa 7-O-butylnaringenin dapat menjadi agen antibakteri terhadap MRSA. Hal ini disebabkan oleh besarnya aktivitas antibakteri yang dimiliki senyawa turunan flavonoid tersebut walaupun mekanismenya belum diketahui secara pasti

Daftar Pustaka

1. World Health Organization. Antimicrobial resistance: global report on surveillance. Geneva: World Health Organization. 2014.
2. Chen C, Huang YC. New epidemiology of Staphylococcus aureus infection in Asia. Clin Microbiol Infect. 2014;20(7):605-23.
3. Mendes RE, Mendoza M, Banga Singh KK, Castanheira M, Bell JM, Turnidge JD, Dkk. Regional resistance surveillance program results for 12 Asia-Pacific nations (2011). Antimicrob Agents Chemother. 2013;57(11):5721-6.
4. Moon SH, Lee KA, Park KK, Kim KT, Park YS, Nah SY, Dkk. Antimicrobial effects of natural flavonoids and a novel flavonoid, 7-O-Butylnaringenin, on growth of meat-borne Staphylococcus aureus strains. Korean J Food Sci Anim Resour. 2011;31(6):413-9.
5. Leaders M. Methicillin-resistant Staphylococcus aureus. Chicago: AVMA. 2009.

6. Cunha B. Methicillin resistant *Staphylococcus aureus*: clinical manifestation and antimicrobial therapy. *Clin Microbiol Infect.* 2005;11(4):33-42.
7. Brooks GF, Carrol KC, Butel JS, Morse SA, Mietzner TA. *Mikrobiologi kedokteran jawetz, melnick, & adelberg.* Edisi ke-25. Jakarta: EGC. 2010.
8. Deresinski S. Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus*: an evolutionary, epidemiologic, and therapeutic odyssey. *CID.* 2005; 40(1):562-73.
9. Cushnie TPT, Lamb AJ. Antimicrobial activity of flavonoids. *Int J Antimicrob Agents.* 2005;26(1):343-56.
10. Kozłowska J, Potaniec B, Zarowska B, Anioł M. Synthesis and biological activity of novel o-alkyl derivatives of naringenin and their oximes. *Molecules.* 2017;22(1)1-14.
11. Ng'uni T, Mothlalamme T, Daniels R, Klaasen J, Fielding BC. Additive antibacterial activity of naringenin and antibiotic combinations against multidrug resistant *Staphylococcus aureus* pathogens. *African J Microbiol Res.* 2015;9(23):1513-8.
12. Karuppiah P, Mustaffa M. Antibacterial and antioxidant activities of *Musa* sp. leaf extracts against multidrug resistant clinical pathogens causing nosocomial infection. *Asian Pac J Trop Biomed. Asian Pacific Tropical Biomedical Magazine.* 2013;3(9):737-42.
13. Lee KA, Moon SH, Lee JY, Kim KT, Park YS, Paik HD, Dkk. Antibacterial activity of a novel flavonoid, 7-O-butyl naringenin, against methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA). *Food Sci Biotechnol.* 2013;22(6):1725-8.
14. Moon SH, Lee JH, Kim KT, Park YS, Nah SY, Ahn DU, Dkk. Antimicrobial effect of 7-O-Butylnaringenin, a novel flavonoid, and various natural flavonoids against *Helicobacter pylori* strains. *Int J Environ Res Public Health.* 2013;10(1):5459-69.