

Ekstrak Buah Delima Sebagai Antibiotik Pengobatan Infeksi MRSA

Hari Hardana¹, Efrida Warganegara²

¹Mahasiswa, Fakultas Kedokteran, Universitas Lampung

²Bagian Mikrobiologi, Fakultas Kedokteran, Universitas Lampung

Abstrak

Sejak ditemukan antibiotik pada tahun 1940an, penyakit infeksi karena bakteri dapat diobati dengan mudah. Sejak itu antibiotik dipakai secara luas dan berlebihan, sehingga mikroorganisme dapat beradaptasi dan membuat antibiotik menjadi tidak efektif. *Staphylococcus aureus* adalah salah satu bakteri dengan kemampuan adaptasi terhadap antibiotik yang baik, sehingga memaksa peneliti untuk mencari antibiotik alternatif. Buah delima, sebagai buah tertua yang dimanfaatkan manusia, memiliki kemampuan untuk menghambat pertumbuhan MRSA secara *in vitro*. Ekstrak buah delima mengandung senyawa polihidroksifenol atau yang dikenal dengan nama polifenol. Kandungan senyawa polifenol berada pada seluruh bagian tanaman delima dengan konsentrasi paling tinggi pada bagian buahnya. Ekstrak buah delima mengandung senyawa polifenol derivat tannin seperti asam elagat, asam galat dan punikalagin. Senyawa polifenol diduga dapat mengganggu pembentukan enzim bakteri, dinding sel bakteri, berinteraksi dengan protein dalam sel bakteri dan mengganggu agregasi bakteri. Senyawa ini juga dapat menurunkan konsentrasi inhibisi minimum antibiotik lini pertama seperti oksasilin dan tetrasiklin terhadap MRSA secara *in vitro*.

Kata kunci: antibiotik, delima, MRSA, resistensi, *staphylococcus*

Pomegranate Extract As Antibiotic For MRSA Infection Treatment

Abstract

From 1940's, antibiotic has reduced the symptoms and deaths caused by infection. However, because of extensive usage of antibiotics, microorganisms that should be easily eradicated, have been adapting with the antibiotic. *Staphylococcus aureus* is one of the bacteria that has good adaptability against antibiotic, forcing researcher around the world to search for alternatives. Pomegranate, the oldest fruit that has been used by human from ancient time, has the ability to inhibit the growth of MRSA *in vitro*. Pomegranate extract contains polyhydroxyphenol compounds or also known as polyphenol. There are polyphenol compounds in all of the part of the plant and the highest concentration is in the fruit. Pomegranate extract contains tannin-derivate polyphenol like elagic acid, galic acid and punicalagin. Polyphenol compounds are presumably able to disrupt bacterial enzyme, bacterial cell wall, interact with protein inside of bacteria and disturb bacterial aggregation. These compounds are able to reduce first line antibiotic's minimum inhibitory concentration such as oxacillin and tetracycline against MRSA *in vitro*.

Keywords: antibiotic, MRSA, pomegranate, resistance, *staphylococcus*

Korespondensi: Hari Hardana, alamat Jl Bumi Manti gg Bangsawan no. 36, HP 08113457375, email h.hardana@gmail.com

Pendahuluan

Antibiotik dan obat-obatan sejenis, yang dikemudian disebut sebagai obat antibiotik, telah digunakan selama lebih dari 70 tahun untuk mengobati pasien dengan penyakit infeksi. Sejak tahun 1940-an, obat-obatan ini telah mengurangi gejala dan kematian yang diakibatkan penyakit infeksi. Tetapi, karena telah digunakan secara luas dan berlebihan, mikroorganisme yang seharusnya dapat dibasmi oleh antibiotik, telah beradaptasi dan membuat antibiotik menjadi kurang efektif.¹

Staphylococcus aureus adalah bakteri patogen utama manusia, dan infeksi yang dikarenakan *S. Aureus* dapat menyebabkan morbiditas dan mortalitas yang signifikan.² Meskipun terkenal dengan infeksi kulit dan jaringan lunak, *S.aureus* juga menyebabkan

berbagai infeksi serius, seperti osteomyelitis, pneumonia dan bakteremia. Penggunaan antibiotik telah menjadi cara satu-satunya dalam mengatasi infeksi bakteri seperti *S.aureus*.³

Staphylococcus aureus, bakteri yang masih menjadi penyebab utama infeksi bakteri di dunia⁴, memiliki kemampuan yang hebat dalam mendapatkan kemampuan resistensi antibiotik. Infeksi yang disebabkan *S aureus* yang resisten antibiotik telah terjadi secara endemik atau epidemik selama lebih dari 60 tahun. Dalam waktu 10 tahun setelah penggunaan penisilin pada manusia dimulai, banyak kasus penggunaan penisilin sudah tidak efektif terhadap *Staphylococcus aureus*, karena enzim beta laktamase yang dihasilkan merusak cincin β -laktam dalam penisilin.

Metisilin, sebagai obat yang diperkenalkan untuk mengobati *Staphylococcus aureus* resisten-penisilin, mulai muncul kasus resistensinya pada tahun 1960-an *Methicillin-Resistant Staphylococcus aureus (MRSA)*.⁵

Selama beberapa dekade, MRSA telah menyebar ke seluruh dunia dan sekarang menjadi kasus endemis di banyak fasilitas kesehatan di dunia *Healthcare-Associated MRSA (HA-MRSA)* dan menginfeksi pasien yang memiliki faktor risiko.⁶ Setelah munculnya HA-MRSA, pada tahun 1980-an, muncul kasus *Community-Acquired MRSA (CA-MRSA)* di Detroit, Amerika Serikat.⁷ Tidak seperti HA-MRSA yang menginfeksi orang dengan faktor predisposisi atau kondisi lemah, CA-MRSA dapat menginfeksi individu yang sehat, yang dapat diduga bahwa CA-MRSA memiliki virulensi yang lebih kuat.⁶

Sudah lebih dari 4 dekade vankomisin telah menjadi obat pilihan dalam mengobati infeksi MRSA. Meskipun penggunaan vankomisin telah banyak meluas selama periode tersebut, isolasi pertama *Vancomycin-Intermediate Staphylococcus aureus (VISA)* baru diperkenalkan pada tahun 1996. Tak lama kemudian isolat VISA heteroresisten dan *vancomycin-resistant Staphylococcus aureus (VRSA)* muncul.⁸ Meningkatnya konsentrasi inhibitor minimum dari vankomisin tidak dikarenakan gagalnya antibiotik tersebut melainkan virulensi yang berubah sehingga penggunaan vankomisin untuk pengobatan MRSA mulai dipertanyakan.^{8,9} Meskipun banyak antibiotik baru yang dapat menjadi pilihan dalam pengobatan MRSA seperti linezolid dan daptomisin, obat-obat baru ini memiliki efek samping yang cukup serius.⁵

Banyaknya kasus resistensi bakteri telah mendorong peneliti di dunia untuk mencari bahan baru sebagai obat antibiotik. Salah satu bahan yang digunakan adalah buah delima (*Punica granatum*). Hampir setiap bagian tumbuhan buah delima telah diuji efek antibiotiknya, termasuk jus buahnya, kulit buah, salut biji, bunga dan bahkan kulit pohon buah delima.¹⁰ Banyak penelitian telah mengindikasikan bahwa buah delima dan ekstraknya bisa menjadi alternatif alami karena potensinya terhadap bakteri gram negatif dan gram positif.¹¹ Beberapa penelitian menunjukkan bahwa buah delima mampu menghambat bakteri *Staphylococcus aureus*, *Escherichia Coli*,

Klebsiella pneumoniae, *Proteus vulgaris*, *Bacillus subtilis*, *Salmonella typhii* dan *Listeria Monocytogene*^{10,11} dan bakteri yang telah resisten antibiotik seperti MRSA.^{10,12-14}

Buah delima memiliki banyak zat aktif yaitu asam galat, asam elagik, punikalgin, punicalagin, antosianin dan flavonol dan zat aktif yang dapat menghambat pertumbuhan bakteri secara *in vitro* adalah asam elagik. Asam elagik memiliki potensi sebagai obat antibiotik karena memiliki farmakokinetik dan sifat mirip obat yang lebih baik dari bahan herbal lain.^{10,12} Selain asam elagik, kandungan asam galat dan punikalagin juga dapat menghambat pertumbuhan MRSA.¹⁵ Buah delima juga memiliki sifat sinergis dengan antibiotik lini pertama terhadap MRSA.^{10,16}

Isi

Staphylococcus aureus adalah bakteri gram positif anaerobik fakultatif berbentuk bulat yang juga dikenal dengan nama “staph emas”, memiliki ukuran 0,7-1,2 µm. Bakteri ini tumbuh optimal pada suhu 37°C dan berkelompok seperti buah anggur dan memiliki warna berwarna emas pada agar darah. *Staphylococcus aureus* bereproduksi dengan cara pembelahan biner. Dua sel anakan tidak terpisah secara sempurna sehingga bakteri ini selalu terlihat membentuk koloni kluster seperti anggur. Bakteri ini bersifat flora normal pada kulit sehat, tetapi dapat menjadi patogen pada jaringan kulit yang terbuka. *Staphylococcus aureus* hidup sebagai saprofit di dalam saluran-saluran pengeluaran lendir dari tubuh manusia dan hewan-hewan seperti hidung, mulut dan tenggorokan dan dapat dikeluarkan pada waktu batuk atau bersin. Bakteri ini juga sering terdapat pada pori-pori dan permukaan kulit, kelenjar keringat dan saluran usus.¹⁷

Pengobatan pada strain stafilokokus yang rentan terhadap antibiotik cukup menggunakan antibiotik lini pertama seperti ampisilin. Tetapi, *S. aureus*, adalah bakteri dengan tingkat adaptasi yang baik terhadap antibiotik sehingga mudah untuk timbul resistensi. Tidak lama setelah penemuan penisilin, terjadi kasus resistensinya dan begitu pula dengan metisilin, sebagai obat yang diperkenalkan untuk mengobati *S. aureus* resisten-penisilin, muncul kasus resistensinya pada tahun 1960-an.⁵

Delima (*Punica granatum*) adalah tanaman buah-buahan yang dapat tumbuh hingga 5–8 m. Tanaman ini diperkirakan berasal dari Iran, namun telah lama dikembangkan di daerah Mediterania. Bangsa Moor memberi nama salah satu kota kuno di Spanyol, Granada berdasarkan nama buah ini. Tanaman ini juga banyak ditanam di daerah Cina Selatan dan Asia Tenggara. Delima berasal dari Timur Tengah, tersebar di daerah subtropik sampai tropik.¹⁴ Buah delima telah digunakan sebagai obat tradisional di Amerika, Asia, Afrika dan Eropa untuk pengobatan berbagai jenis penyakit. Merujuk Papyrus Eber (salah satu tulisan medis tertua, dari sekitar tahun 1500-an), bangsa mesir kuno menggunakan tumbuhan ini untuk mengobati infeksi cacing dan parasit lain.^{15,18}

Kedudukan buah delima dalam botani¹⁹:

Kingdom : *plantae*
 Divisi : *Spermatofit*
 Klade : *magnoliofit*
 Orde : *myrtales*
 Keluarga : *lythraceae*
 Genus : *punica*
 Spesies : *P. granatum*

Nama binomial : *Punica granatum*

Bentuk pohon perdu atau pohon kecil ini, batang berkayu, ranting persegi, percabangan banyak, lemah, berduri pada ketiak daunnya, cokelat ketika masih muda, dan hijau kotor setelah tua. Daun tunggal, bertangkai pendek, letaknya berkelompok. Helai daun bentuknya lonjong sampai lanset, pangkal lancip, ujung tumpul, tepi rata, pertulangan menyirip, permukaan mengkilap, panjang 1–9 cm, lebar 0,5–2,5 cm, warnanya hijau.¹⁹

Sebagai tanaman herbal, buah delima memiliki banyak potensi klinis dari jumlah senyawa aktif polifenol seperti asam galagat, asam galat, asam elagat, monomer dari elagitanin seperti punikalagin, punicalagin, dan senyawa lain seperti antosianin dan flavonol.¹⁰ Senyawa-senyawa polifenol ini memiliki efek farmakologis yang luas seperti antioksidan, antiinflamasi, antivirus, antifungal, antibakteri dan bahkan dapat mengurangi efek dari disfungsi ereksi.^{10,14,20–22}

Efek farmakologis buah delima sangat terkenal pada jaman kuno sehingga tercatat dalam dokumen Yunani dan Mesir kuno. Lebih lanjut, selain menjadi sumber senyawa tanin yang baik, buah delima menjadi sumber

senyawa lain seperti flavon, 17- α -estradiol, estron, testosteron, betasistosterol, γ -tokoferol, kamsterol, dan stigmasterol di dalam minyak kulit dan bijinya yang memiliki potensi kemopreventif dan terapeutik.²⁰

Senyawa yang aktif buah delima dalam inhibisi pertumbuhan bakteri berasal dari golongan polihidroksifenol atau yang biasa disebut dengan polifenol seperti asam galagat, asam galat, punikalagin dan asam elagat.^{12,15} Senyawa polifenol diduga dapat mengganggu pembentukan enzim bakteri, dinding sel bakteri, berinteraksi dengan protein bakteri dan mengganggu agregasi bakteri.^{20,23} Senyawa ini juga dapat menurunkan konsentrasi inhibisi minimum antibiotik lini pertama seperti oksasilin dan tetrasiklin terhadap MRSA secara *in vitro*.^{10,16}

Dalam suatu studi, ekstrak etanol dari buah delima secara efektif dapat menghambat 35 isolat MRSA dari rumah sakit pada konsentrasi inhibitor minimum 0.2–0.4 mg/mL.²⁴ Pada penelitian lain, ekstrak polifenol buah delima yang mengandung tanin yang tinggi pada 1 dan 5 mg/mL menyebabkan pengurangan 1.1–2.3 log CFU/mL pada 2 strain MRSA setelah 2 jam pada suhu 37°C dan hingga ke tingkat yang tidak dapat dideteksi pada seluruh strain MRSA dalam waktu 24 jam. Pemeriksaan dibawah mikroskop elektron menunjukkan bahwa ekstrak buah delima menyebabkan perubahan pada dinding sel bakteri setelah 2 jam perlakuan.¹⁰

Lebih lanjut, pada penelitian yang dilakukan oleh Skyarichan, asam elagat dan derivatnya telah lulus uji *Absorbsion, Distribution, Metabolism, Excretion and Toxicity* (ADMET). Ekstrak buah delima juga lulus dari uji pra-ADMET, menunjukkan bahwa memiliki farmakokinetik yang lebih baik dan toksisitas yang lebih rendah. Sayangnya, ekstrak buah delima menunjukkan sifat karsinogenik pada sel tikus, sehingga mengurangi efektivitasnya sebagai antibiotik sistemik.¹²

Ringkasan

Penggunaan antibiotik yang ekstensif oleh manusia di seluruh dunia membuat efektivitas antibiotik menurun. *Staphylococcus aureus* adalah bakteri patogen utama manusia, dan infeksi yang dikarenakan *S. aureus* dapat menyebabkan morbiditas dan mortalitas yang signifikan. *Staphylococcus*

aureus adalah salah satu bakteri yang memiliki kemampuan adaptasi terhadap bakteri yang baik. Selama beberapa dekade, MRSA telah menyebar ke seluruh dunia dan sekarang menjadi kasus endemis di banyak rumah sakit dan fasilitas kesehatan di dunia dan pada tahun 1980-an, muncul kasus CA-MRSA di Detroit, Amerika Serikat. Sudah lebih dari 4 dekade vankomisin telah menjadi obat pilihan dalam mengobati infeksi MRSA. Meskipun penggunaan vankomisin telah banyak meluas selama periode tersebut, isolasi pertama VISA baru diperkenalkan pada tahun 1996. Tak lama kemudian isolat VISA heteroresisten dan VRSA muncul. Meskipun banyak antibiotik baru yang dapat menjadi pilihan dalam pengobatan MRSA seperti linezolid dan daptomisin, obat-obat baru ini memiliki efek samping yang cukup serius. Banyaknya kasus resistensi bakteri telah mendorong peneliti di dunia untuk mencari bahan baru sebagai obat antibiotik. Salah satu bahan yang digunakan adalah buah delima (*Punica granatum*). Hampir setiap bagian tumbuhan buah delima telah diuji efek antibiotiknya, termasuk jus buahnya, kulit buah, salut biji, bunga dan bahkan kulit pohon buah delima. Senyawa yang aktif buah delima dalam inhibisi pertumbuhan bakteri berasal dari golongan polihidroksifenol atau yang biasa disebut dengan polifenol seperti asam galagat, asam galat, punikalagin dan asam elagat. Senyawa polifenol diduga dapat mengganggu pembentukan enzim bakteri, dinding sel bakteri, berinteraksi dengan protein bakteri dan mengganggu agregasi bakteri. Senyawa ini dapat menurunkan konsentrasi inhibisi minimum antibiotik lini pertama. Ekstrak buah delima juga lulus dari uji pra-ADMET, tetapi memiliki sifat karsinogenik sehingga mengurangi efektivitasnya.

Simpulan

Ancaman resistensi dari MRSA telah memaksa peneliti di dunia untuk menemukan jenis antibiotik yang baru. Peneliti di dunia telah mencari antibiotic alternatif dari tanaman herbal yaitu buah delima. Buah delima memiliki banyak potensi klinis dari senyawa polifenolnya. Senyawa polifenol ini memiliki efek farmakologis yang luas seperti antioksidan, antiinflamasi, antivirus, antifungal dan antibakteri. Senyawa polifenol dalam buah delima memiliki potensi sebagai

antibiotik alternatif dalam mengatasi bakteri resisten antibiotik seperti MRSA. Senyawa-senyawa polifenol diduga dapat mengganggu pembentukan enzim, dinding sel, protein dan agregasi dari bakteri selain dapat menurunkan konsentrasi inhibitor minimum pada antibiotik lini pertama. Ekstrak buah delima ini memiliki tingkat toksisitas yang rendah farmakokinetik yang lebih baik disbanding tanaman herbal lain.

Daftar Pustaka

1. CDC. *Antibiotic / Antimicrobial Resistance* | CDC; 2014. [diakses 6 maret 2015]. tersedia dari :<http://www.cdc.gov/drugresistance/>
2. Laupland KB, Lyytikäinen O, Søgaard M.. The changing epidemiology of *Staphylococcus aureus* bloodstream infection: a multinational population-based surveillance study. *Clin Microbiol Infect.*2013;19(5):465-71.
3. Boucher HW, Corey GR. Epidemiology of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Clin Infect Dis.* 2008;2:47-52
4. Mendes RE, Deshpande LM, Smyth DS, Shopsin B, Farrell DJ, Jones RN. Characterization of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* strains recovered from a phase IV clinical trial for linezolid versus vancomycin for treatment of nosocomial pneumonia. *J Clin Microbiol.* 2012(11):3694-702
5. WHO. *Antimicrobial Resistance: Global Report on Surveillance 2014*. Washington DC: World Health Organization. 2014.
6. DeLeo FR, Otto M, Kreiswirth BN, Chambers HF. Community-associated methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Lancet.* 2010; 9725(375):2557-68
7. Sowash MG, Uhlemann A-C. Community-associated methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* case studies. *Methods Mol Biol.* 2014;103(1085):25-69
8. Van Hal SJ, Fowler VG. Is it time to replace vancomycin in the treatment of methicillin-resistant *Staphylococcus*

- aureus* infections? *Clinical Infectious Disease*. 2013;12(56):1779-88
9. Hiramatsu K. Vancomycin-resistant *Staphylococcus aureus*: A new model of antibiotic resistance. *Lancet Infectious Disease*. 2001;(1):147-55
 10. Howell AB, D'Souza DH. The pomegranate: effects on bacteria and viruses that influence human health. *Evidence Based Complementary Alternat Med*. 2013;15(206): 60-72
 11. McCarrell EM, Gould SWJ, Fielder MD, Kelly AF, El Sankary W, Naughton DP. Antimicrobial activities of pomegranate rind extracts: enhancement by addition of metal salts and vitamin C. *BMC Complementary Altern Med*. 2008;38(8):64-71
 12. Skariyachan S, Krishnan RS, Siddapa SB, Salian C, Bora P, Sebastian D. Computer aided screening and evaluation of herbal therapeutics against MRSA infections. *Bioinformatics*. 2011;7(5):75-81
 13. Kali A. Antibiotics and bioactive natural products in treatment of methicillin resistant *Staphylococcus aureus*: A brief review. *Pharmacogn Rev*. 2011;17(9):29-34
 14. Venkata C, Prakash S, Prakash I. Bioactive Chemical Constituents from Pomegranate (*Punica granatum*) Juice , Seed and Peel- A Review. *Int J Res Chem Environ*. 2011;1(1):1-18
 15. Reddy MK, Gupta SK, Jacob MR, Khan SI, Ferreira D. Antioxidant, antimalarial and antimicrobial activities of tannin-rich fractions, ellagitannins and phenolic acids from *Punica granatum* L. *Planta Med*. 2007;73(5):461-7
 16. Akiyama H, Fujii K, Yamasaki O, Oono T, Iwatsuki K. Antibacterial action of several tannins against *Staphylococcus aureus*. *JAC*. 2001;8(1):487-91.
 17. Brooks GF, Carroll KC, Butel JS, Morse SA. *Jawetz, Melnick, Adelberg's Medical Microbiology*; 2007.
 18. Sánchez-Lamar A, Fonseca G, Fuentes JL, et al. Assessment of the genotoxic risk of *Punica granatum* L. (Punicaceae) whole fruit extracts. *J Ethnopharmacol*. 2007;115(3):416-22.
 19. Hutapea J. *Inventaris Tanaman Obat Indonesia*. Jakarta: Departemen Kesehatan dan Kesejahteraan Sosial RI; 2000.103-104
 20. Abdollahzadeh S, Mashouf R, Mortazavi H, Moghaddam M, Roozbahani N, Vahedi M. Antibacterial and antifungal activities of *punica granatum* peel extracts against oral pathogens. *J Dent (Tehran)*. 2011;8(1):1-6.
 21. Rahimi HR, Arastoo M, Ostad SN. A comprehensive review of *Punica granatum* (Pomegranate) properties in toxicological, pharmacological, cellular and molecular biology researches. *Iran J Pharm Res*. 2012;11(2):385-400.
 22. Zarfeshany A, Asgary S, Javanmard SH. Potent health effects of pomegranate. *Adv Biomed Res*. 2014;5(3):100-4
 23. Mehta V V., Rajesh G, Rao A, Shenoy R, Mithun Pai BH. Antimicrobial efficacy of *Punica Granatum* mesocarp, *Nelumbo nucifera* leaf, *Psidium Guajava* leaf and *Coffea Canephora* extract on common oral pathogens: An in-vitro study. *J Clin Diagnostic Res*. 2014;8(7):65-8.
 24. S. P. Voravuthikunchai and L. Kitpipit. Activity of medicinal plant extracts against hospital isolates of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Clin Infect*. 2005;11:510-2.