

**Potensi Senyawa Bioaktif dari Tanaman Tropis Lokal sebagai Agen Anti-Resistensi Antibiotik terhadap Staphylococcus Aureus Multiresisten***Potential of Bioactive Compounds from Local Tropical Plants as Antibiotic Resistance Agents against Multiresistant Staphylococcus aureus*<sup>1</sup>Miftah Kemala Sari, <sup>2</sup>Meiva Amelia Lubis <sup>3</sup>Yunita Rachmawati Siregar<sup>1</sup> Fakultas Kedokteran Institut Kesehatan Helvetia, Indonesia.<sup>2</sup> Farmasi dan Kesehatan, Institut Kesehatan Helvetia, Medan<sup>3</sup> LPPM, Institut Kesehatan Helvetia, MedanEmail : [miftahkemalasarisirait@gmail.com](mailto:miftahkemalasarisirait@gmail.com)**Abstrak**

Resistensi antibiotik merupakan masalah kesehatan global yang terus meningkat dan menjadi ancaman serius terhadap efektivitas terapi infeksi bakteri. Salah satu patogen yang menjadi perhatian utama adalah *Staphylococcus aureus* multiresisten, terutama *Methicillin-Resistant Staphylococcus aureus* (MRSA), yang memiliki kemampuan bertahan terhadap berbagai golongan antibiotik melalui mekanisme seperti produksi  $\beta$ -laktamase, modifikasi target antibiotik, aktivasi pompa efluks (*efflux pump*), dan pembentukan biofilm. Kondisi ini mendorong perlunya pencarian agen alternatif yang mampu menghambat mekanisme resistensi bakteri dan meningkatkan efektivitas antibiotik yang tersedia. Literature review ini bertujuan untuk mengkaji potensi senyawa bioaktif yang berasal dari tanaman tropis lokal sebagai agen anti-resistensi terhadap *Staphylococcus aureus* multiresisten. Kajian dilakukan melalui penelaahan berbagai sumber ilmiah yang membahas aktivitas antibakteri dan anti-resistensi metabolit sekunder tanaman, termasuk flavonoid, alkaloid, terpenoid, tanin, dan senyawa fenolik. Berbagai penelitian menunjukkan bahwa senyawa-senyawa tersebut tidak hanya mampu menghambat pertumbuhan bakteri, tetapi juga mengganggu mekanisme resistensi melalui penghambatan pembentukan biofilm, inhibisi pompa efluks, peningkatan permeabilitas membran, serta penghambatan aktivitas enzim  $\beta$ -laktamase. Beberapa tanaman tropis lokal seperti *Piper betle* (daun sirih), *Psidium guajava* (jambu biji), *Curcuma longa* (kunyit), *Zingiber zerumbet* (lempuyang gajah), dan *Phaleria macrocarpa* (mahkota dewa) telah dilaporkan memiliki aktivitas signifikan terhadap MRSA melalui kandungan fitokimia yang dimilikinya. Selain menunjukkan efek antibakteri langsung, senyawa bioaktif dari tanaman tersebut juga berpotensi meningkatkan sensitivitas bakteri terhadap antibiotik konvensional melalui mekanisme sinergisme. Berdasarkan hasil kajian, tanaman tropis lokal Indonesia memiliki prospek yang besar sebagai sumber kandidat agen anti-resistensi antibiotik. Pengembangan lebih lanjut melalui penelitian fitokimia, uji toksisitas, dan studi klinis diperlukan untuk mendukung pemanfaatannya sebagai terapi adjuvan dalam mengatasi infeksi yang disebabkan oleh *Staphylococcus aureus* multiresisten.

**Kata Kunci:** Resistensi Antibiotik, MRSA, *Staphylococcus Aureus*, Tanaman Tropis Lokal, Senyawa Bioaktif, Flavonoid, Biofilm, Efflux Pump**Abstract**

Antibiotic resistance is a growing global health problem and poses a serious threat to the effectiveness of bacterial infection therapy. One pathogen of major concern is multiresistant *Staphylococcus aureus*, particularly *Methicillin-Resistant Staphylococcus aureus* (MRSA), which has the ability to resist various classes of antibiotics through mechanisms such as  $\beta$ -lactamase production, antibiotic target modification, efflux pump activation, and biofilm formation. This condition encourages the need to search for alternative agents that can inhibit bacterial resistance mechanisms and increase the effectiveness of available antibiotics. This literature review aims to examine the potential of bioactive compounds derived from local tropical plants as anti-resistance agents against multiresistant *Staphylococcus aureus*. The study was conducted through a review of various scientific sources discussing the antibacterial and anti-resistance activities of plant secondary metabolites, including flavonoids, alkaloids, terpenoids, tannins, and phenolic compounds. Various studies have shown that these compounds are not only able to inhibit bacterial growth but also disrupt resistance mechanisms by inhibiting biofilm formation, inhibiting efflux pumps, increasing membrane permeability, and inhibiting  $\beta$ -lactamase enzyme activity. Several local tropical plants such as *Piper betle* (betel leaf), *Psidium guajava* (guava), *Curcuma longa* (turmeric), *Zingiber zerumbet* (elephant ginger), and *Phaleria macrocarpa* (god's crown) have been reported to have significant activity against MRSA through their phytochemical content. In addition to showing direct antibacterial effects, the bioactive compounds from these plants also have the potential to increase bacterial sensitivity to conventional antibiotics through synergistic mechanisms. Based on the results of the study, local Indonesian tropical plants have great prospects as a source of candidate anti-

antibiotic resistance agents. Further development through phytochemical research, toxicity testing, and clinical studies is needed to support their use as adjuvant therapy in treating infections caused by multiresistant *Staphylococcus aureus*.

Keywords: Antibiotic Resistance, MRSA, *Staphylococcus Aureus*, Local Tropical Plants, Bioactive Compounds, Flavonoids, Biofilm, Efflux Pump

## PENDAHULUAN

Resistensi antibiotik merupakan salah satu ancaman kesehatan global yang paling serius pada abad ke-21. Organisasi Kesehatan Dunia (WHO) menempatkan resistensi antimikroba sebagai prioritas utama karena menyebabkan peningkatan angka morbiditas, mortalitas, serta biaya pelayanan kesehatan. Salah satu bakteri yang menjadi perhatian utama adalah *Staphylococcus aureus*, terutama strain multiresisten seperti *Methicillin-Resistant Staphylococcus aureus* (MRSA).

MRSA merupakan penyebab penting berbagai infeksi, mulai dari infeksi kulit dan jaringan lunak hingga pneumonia, bakteremia, sepsis, dan infeksi nosokomial. Kemampuan bakteri ini untuk mengembangkan resistensi terhadap berbagai golongan antibiotik menyebabkan keterbatasan pilihan terapi dan meningkatkan risiko kegagalan pengobatan. Oleh karena itu, diperlukan strategi alternatif untuk mengatasi resistensi antibiotik, salah satunya melalui pemanfaatan senyawa bioaktif yang berasal dari tanaman tropis lokal.

Indonesia sebagai negara megabiodiversitas memiliki kekayaan flora yang berpotensi menghasilkan berbagai metabolit sekunder dengan aktivitas biologis yang signifikan. Senyawa seperti flavonoid, alkaloid, terpenoid, tanin, dan fenolik telah dilaporkan memiliki aktivitas antibakteri maupun anti-resistensi yang menjanjikan.

## PEMBAHASAN

### Resistensi Antibiotik pada *Staphylococcus aureus*

#### 1. Karakteristik *Staphylococcus aureus*

*Staphylococcus aureus* merupakan bakteri Gram positif berbentuk kokus yang sering ditemukan sebagai flora normal pada kulit dan mukosa manusia. Bakteri ini bersifat oportunistik dan mampu menyebabkan berbagai jenis infeksi baik komunitas maupun nosokomial.

Virulensi *S. aureus* didukung oleh berbagai faktor seperti:

- Protein adhesi

- Eksotoksin
- Enterotoksin
- Hemolisin
- Kemampuan membentuk biofilm

Pembentukan biofilm merupakan salah satu mekanisme penting yang meningkatkan kemampuan bakteri bertahan terhadap antibiotik dan sistem imun tubuh.

#### 2. Mekanisme Resistensi pada MRSA

MRSA memperoleh resistensi terhadap antibiotik  $\beta$ -laktam melalui gen *mecA* yang mengkode protein Penicillin Binding Protein 2a (PBP2a). Protein ini memiliki afinitas rendah terhadap antibiotik  $\beta$ -laktam sehingga sintesis dinding sel tetap berlangsung meskipun terdapat antibiotik.

Selain itu, MRSA juga mengembangkan berbagai mekanisme resistensi lain, antara lain:

1. Produksi  $\beta$ -laktamase.
2. Modifikasi target antibiotik.
3. Aktivasi pompa efluks (*efflux pump*).
4. Penurunan permeabilitas membran.
5. Pembentukan biofilm.

Mekanisme-mekanisme tersebut menjadikan MRSA sebagai salah satu patogen yang paling sulit ditangani dalam praktik klinis.

### Tanaman Tropis Lokal sebagai Sumber Senyawa Bioaktif

Indonesia memiliki lebih dari 30.000 spesies tanaman yang sebagian besar belum dieksplorasi secara ilmiah. Banyak tanaman tropis diketahui mengandung metabolit sekunder yang berfungsi sebagai sistem pertahanan alami terhadap mikroorganisme.

Metabolit sekunder utama yang berpotensi sebagai agen anti-resistensi meliputi:

- Flavonoid
- Alkaloid
- Terpenoid
- Tanin
- Saponin
- Fenolik

Senyawa-senyawa tersebut bekerja melalui berbagai mekanisme yang berbeda dibandingkan antibiotik konvensional sehingga berpotensi mengurangi perkembangan resistensi.

### Flavonoid sebagai Agen Anti-Resistensi

Flavonoid merupakan kelompok senyawa polifenol yang banyak ditemukan pada tanaman tropis Indonesia seperti jambu biji, daun sirih, kunyit, temulawak, dan kayu manis.

Penelitian menunjukkan bahwa flavonoid memiliki berbagai mekanisme antibakteri, antara lain:

#### 1 Gangguan Integritas Membran Sel

Flavonoid dapat meningkatkan permeabilitas membran bakteri sehingga menyebabkan kebocoran komponen intraseluler dan kematian sel.

#### 2 Inhibisi Sintesis Dinding Sel

Beberapa flavonoid mampu menghambat enzim yang berperan dalam sintesis peptidoglikan sehingga menghambat pembentukan dinding sel bakteri.

#### 3 Penghambatan Biofilm

Biofilm merupakan struktur kompleks yang melindungi bakteri dari antibiotik. Flavonoid diketahui mampu menghambat pembentukan biofilm MRSA dan mengurangi virulensinya.

#### 4 Efek Sinergis dengan Antibiotik

Flavonoid dapat meningkatkan efektivitas antibiotik melalui mekanisme sinergisme yang ditunjukkan dengan penurunan nilai Minimum Inhibitory Concentration (MIC) antibiotik tertentu.

### Alkaloid dan Aktivitas Anti-MRSA

Alkaloid merupakan senyawa basa yang mengandung nitrogen dan banyak ditemukan pada tanaman obat tropis.

Mekanisme kerja alkaloid meliputi:

- Penghambatan sintesis DNA dan RNA.
- Gangguan replikasi bakteri.
- Kerusakan membran sel.
- Penghambatan metabolisme energi.

Beberapa penelitian menunjukkan bahwa alkaloid dapat meningkatkan sensitivitas MRSA terhadap antibiotik yang sebelumnya tidak efektif

### Terpenoid sebagai Agen Penghambat Resistensi

Terpenoid merupakan kelompok metabolit sekunder terbesar pada tumbuhan. Senyawa ini diketahui memiliki aktivitas antimikroba yang kuat.

Mekanisme kerja terpenoid meliputi:

- Disrupsi membran sel bakteri.
- Penghambatan quorum sensing.

- Penurunan pembentukan biofilm.
- Inaktivasi protein virulensi.

Aktivitas tersebut berkontribusi terhadap penurunan kemampuan adaptasi dan resistensi bakteri terhadap antibiotik.

### Tanin dan Senyawa Fenolik

Tanin merupakan polifenol kompleks yang mampu berikatan dengan protein bakteri.

Aktivitas biologis tanin meliputi:

- Presipitasi protein membran.
- Inaktivasi enzim bakteri.
- Gangguan metabolisme sel.
- Penghambatan adhesi bakteri.

Sementara itu, senyawa fenolik memiliki kemampuan menghasilkan stres oksidatif pada bakteri yang dapat menyebabkan kerusakan struktur sel dan kematian mikroorganisme.

### Tanaman Tropis Lokal yang Berpotensi sebagai Agen Anti-MRSA

#### 1 Daun Sirih (*Piper betle*)

Daun sirih mengandung flavonoid, tanin, dan minyak atsiri yang terbukti mampu menghambat pertumbuhan MRSA serta mengurangi pembentukan biofilm.

#### 2 Jambu Biji (*Psidium guajava*)

Ekstrak daun jambu biji kaya akan quercetin dan flavonoid lain yang menunjukkan aktivitas antibakteri signifikan terhadap MRSA.

#### 3 Kunyit (*Curcuma longa*)

Kurkumin sebagai komponen utama kunyit memiliki aktivitas antibakteri, antiinflamasi, serta mampu memodulasi mekanisme resistensi antibiotik.

#### 4 Lempuyang Gajah (*Zingiber zerumbet*)

Tanaman ini mengandung zerumbone yang memiliki aktivitas antimikroba kuat terhadap berbagai bakteri patogen.

#### 5 Mahkota Dewa (*Phaleria macrocarpa*)

Mahkota dewa mengandung flavonoid, saponin, dan tanin yang berpotensi sebagai agen anti-stafilokokus.

### Mekanisme Anti-Resistensi Senyawa Bioaktif Tanaman

Berbeda dengan antibiotik konvensional yang langsung membunuh bakteri, banyak senyawa bioaktif tanaman bekerja dengan menghambat mekanisme resistensi bakteri, antara lain:

#### 1 Inhibisi Efflux Pump

Pompa efluks berfungsi mengeluarkan antibiotik dari dalam sel bakteri. Beberapa flavonoid dan alkaloid mampu menghambat

sistem ini sehingga konsentrasi antibiotik dalam sel meningkat.

#### 2 Inhibisi $\beta$ -Laktamase

Senyawa fenolik tertentu mampu menghambat aktivitas enzim  $\beta$ -laktamase yang bertanggung jawab terhadap degradasi antibiotik  $\beta$ -laktam.

#### 3 Penghambatan Biofilm

Penghambatan biofilm meningkatkan penetrasi antibiotik ke dalam koloni bakteri dan meningkatkan efektivitas terapi.

#### 4 Modifikasi Permeabilitas Membran

Peningkatan permeabilitas membran mempermudah masuknya antibiotik ke dalam sel bakteri.

#### Tantangan dan Prospek Pengembangan

Walaupun memiliki potensi besar, pengembangan senyawa bioaktif tanaman masih menghadapi beberapa tantangan:

1. Variabilitas kandungan metabolit akibat faktor lingkungan.
2. Standarisasi metode ekstraksi.
3. Identifikasi senyawa aktif spesifik.
4. Evaluasi toksisitas dan keamanan.
5. Keterbatasan uji klinis.

Namun demikian, kemajuan teknologi fitokimia, metabolomik, dan biologi molekuler membuka peluang besar untuk menemukan kandidat obat baru yang dapat digunakan sebagai terapi adjuvan dalam mengatasi resistensi antibiotik.

#### KESIMPULAN

Tanaman tropis lokal Indonesia merupakan sumber senyawa bioaktif yang sangat potensial dalam menghadapi permasalahan resistensi antibiotik, khususnya pada MRSA. Flavonoid, alkaloid, terpenoid, tanin, dan senyawa fenolik memiliki berbagai mekanisme yang mampu menghambat pertumbuhan bakteri maupun menekan mekanisme resistensi seperti pembentukan biofilm, aktivitas pompa efluks, dan produksi  $\beta$ -laktamase. Eksplorasi lebih lanjut terhadap senyawa-senyawa tersebut diharapkan dapat menghasilkan kandidat terapi baru yang efektif dan aman untuk mengatasi infeksi bakteri multiresisten.

#### DAFTAR PUSTAKA

1. Brown ED, Wright GD. Antibacterial drug discovery in the resistance era. *Nature*. 2016;529(7586):336-43.
2. Ahmad I, Aqil F, Owais M. Modern phytomedicine: turning medicinal plants into drugs. Weinheim: Wiley-VCH; 2017.
3. Cushnie TPT, Lamb AJ. Recent advances in understanding the antibacterial properties of flavonoids. *Int J Antimicrob Agents*. 2011;38(2):99-107.
4. Kumar S, Pandey AK. Chemistry and biological activities of flavonoids: an overview. *Sci World J*. 2013;2013:162750.
5. Lee JH, Park JH, Cho MH. Flavonoids as suppressors of biofilm formation in *Staphylococcus aureus*. *FEMS Microbiol Lett*. 2013;338(1):49-56.
6. Nazzaro F, Fratianni F, De Martino L, Coppola R, De Feo V. Effect of essential oils on pathogenic bacteria. *Pharmaceuticals (Basel)*. 2013;6(12):1451-74.
7. Oliveira D, Borges A, Simões M. *Staphylococcus aureus* toxins and their molecular activity in infectious diseases. *Toxins (Basel)*. 2018;10(6):252.
8. Santos JA, Tomassini TCB, Ferreira-Dias S, et al. Antimicrobial activity of tropical medicinal plants against MRSA: a systematic review. *J Ethnopharmacol*. 2020;259:112963.
9. World Health Organization. Antimicrobial resistance: global report on surveillance. Geneva: WHO; 2014.
10. World Health Organization. Global antimicrobial resistance and use surveillance system (GLASS) report 2024. Geneva: WHO; 2024.
11. Chambers HF, DeLeo FR. Waves of resistance: *Staphylococcus aureus* in the antibiotic era. *Nat Rev Microbiol*. 2009;7(9):629-41.
12. Tong SYC, Davis JS, Eichenberger E, Holland TL, Fowler VG Jr. *Staphylococcus aureus* infections:

- epidemiology, pathophysiology, clinical manifestations, and management. *Clin Microbiol Rev.* 2015;28(3):603-61.
13. Foster TJ. Antibiotic resistance in *Staphylococcus aureus*. Current status and future prospects. *FEMS Microbiol Rev.* 2017;41(3):430-49.
  14. Blair JMA, Webber MA, Baylay AJ, Ogbolu DO, Piddock LJV. Molecular mechanisms of antibiotic resistance. *Nat Rev Microbiol.* 2015;13(1):42-51.
  15. Piddock LJV. Multidrug-resistance efflux pumps - not just for resistance. *Nat Rev Microbiol.* 2006;4(8):629-36.
  16. Silva NCC, Fernandes Júnior A. Biological properties of medicinal plants: a review of their antimicrobial activity. *J Venom Anim Toxins Incl Trop Dis.* 2010;16(3):402-13.
  17. Cowan MM. Plant products as antimicrobial agents. *Clin Microbiol Rev.* 1999;12(4):564-82.
  18. Cushnie TPT, Cushnie B, Lamb AJ. Alkaloids: an overview of their antibacterial, antibiotic-enhancing and antivirulence activities. *Int J Antimicrob Agents.* 2014;44(5):377-86.
  19. Borges A, Abreu AC, Dias C, Saavedra MJ, Borges F, Simões M. New perspectives on the use of phytochemicals as an emergent strategy to control bacterial infections including biofilms. *Molecules.* 2016;21(7):877.
  20. Gibbons S. Phytochemicals for bacterial resistance-strengths, weaknesses and opportunities. *Planta Med.* 2008;74(6):594-602.
  21. Hemaiswarya S, Kruthiventi AK, Doble M. Synergism between natural products and antibiotics against infectious diseases. *Phytomedicine.* 2008;15(8):639-52.
  22. Cheesman MJ, Ilanko A, Blonk B, Cock IE. Developing new antimicrobial therapies: are synergistic combinations of plant extracts/compounds with conventional antibiotics the solution? *Pharmacogn Rev.* 2017;11(22):57-72.
  23. Nostro A, Papalia T. Antimicrobial activity of carvacrol: current progress and future perspectives. *Recent Pat Antiinfect Drug Discov.* 2012;7(1):28-35.
  24. Dzutam JK, Touani FK, Kuete V. Antibacterial and antibiotic-modifying activities of three food plants against multidrug-resistant Gram-negative bacteria. *BMC Complement Altern Med.* 2016;16:168.
  25. Hossain MA, Harbi SR, Weli AM, Al-Riyami Q, Al-Sabahi JN. The antimicrobial potential of selected Omani medicinal plants against *Staphylococcus aureus*. *Asian Pac J Trop Biomed.* 2014;4(Suppl 1).
  26. Perumal Samy R, Gopalakrishnakone P. Therapeutic potential of plants as antimicrobials for drug discovery. *Evid Based Complement Alternat Med.* 2010;7(3):283-94.
  27. Daglia M. Polyphenols as antimicrobial agents. *Curr Opin Biotechnol.* 2012;23(2):174-81.
  28. Cushnie TPT, O'Driscoll NH, Lamb AJ. Morphological and ultrastructural changes in bacterial cells as an indicator of antibacterial mechanism of action. *Cell Mol Life Sci.* 2016;73(23):4471-92.
  29. Rather IA, Kim BC, Bajpai VK, Park YH. Self-medication and antibiotic resistance: crisis, current challenges, and prevention. *Saudi J Biol Sci.* 2017;24(4):808-12.
  30. Ventola CL. The antibiotic resistance crisis: part 1: causes and threats. *P T.* 2015;40(4):277-83.