

Perbandingan efikasi infusa meniran (*Phyllanthus niruri* L.) dan kotrimoksazol pada pengobatan infeksi kulit oleh *Staphylococcus aureus*

Praseno, Titik Nuryastuti, Muchammad Mustafa
Bagian Mikrobiologi
Fakultas Kedokteran Universitas Gadjah Mada
Yogyakarta

ABSTRACT

Praseno, Titik Nuryastuti, Muchammad Mustafa - *Comparative efficacy of Phyllanthus niruri L. and cotrimoxazole in the treatment of skin infection caused by Staphylococcus aureus.*

Background: Traditional medicine has been widely used in our community and many of them were found to be effective in the treatment of various diseases. Previous studies showed that *Phyllanthus niruri* L. has an effect as immunostimulator and antiviral activities.

Objective: The aim of this study was to evaluate the efficacy of *Phyllanthus niruri* L. in the treatment of skin infection caused by *Staphylococcus aureus*.

Materials and Methods: Thirty mice of Swiss strain were infected with 2×10^9 colony forming unit of *S. aureus* subcutaneously. The mice were then divided into 3 groups; *Phyllanthus niruri* L.-treated group, cotrimoxazole-treated group, and control group. Treatment was given orally for 7 days and mice were observed daily until recovery from the infection.

Result: This study showed that the mean time for recovery rate of 100 % were 22.10 days for *P. niruri*, 20.77 days for cotrimoxazole and 26.87 days for control groups of mice, respectively.

Conclusion: Animal study on mice shows that *P. niruri* is as efficacious as cotrimoxazole in the treatment of skin infection caused by *S. aureus*.

Key words: *Phyllanthus niruri* L., Cotrimoxazole, *Staphylococcus aureus*, traditional medicine, immunostimulator

ABSTRAK

Praseno, Titik Nuryastuti, Muchammad Mustafa - *Perbandingan efikasi Infusa meniran (Phyllanthus niruri L.) dan kotrimoksazol pada pengobatan infeksi kulit oleh Staphylococcus aureus.*

Latar Belakang: Pengobatan tradisional telah lama digunakan secara luas di masyarakat kita dan terbukti efektif secara empiris untuk pengobatan berbagai macam penyakit. Beberapa penelitian terdahulu menunjukkan bahwa meniran (*Phyllanthus niruri* L.) mempunyai efek imunostimulator dan aktivitas antiviral.

Tujuan: Mengevaluasi perbandingan efikasi meniran dengan kotrimoksazol dalam pengobatan infeksi kulit yang disebabkan oleh *Staphylococcus aureus*.

Bahan dan Cara: Tiga puluh mencit strain Swiss diinfeksi dengan 2×10^9 cfu *S. aureus* secara subkutan. Mencit-mencit tersebut kemudian dibagi dalam 3 kelompok, kelompok yang diobati meniran, kelompok yang diobati kotrimoksazol dan kontrol. Pengobatan diberikan secara oral selama 7 hari dan mencit dievaluasi setiap hari sampai terjadi kesembuhan.

Hasil: Rata-rata waktu kesembuhan adalah 22,10 hari untuk kelompok meniran, 20,77 hari untuk kelompok kotrimoksazol dan 26,87 hari untuk kelompok kontrol.

Simpulan: Pada hewan uji mencit meniran menunjukkan efek yang relatif tidak berbeda dengan kotrimoksazol dalam pengobatan infeksi kulit yang disebabkan oleh *S. aureus*.

(B.I.Ked. Vol. 33, No. 2: 89-93, 2001)

PENDAHULUAN

Pengobatan tradisional telah lama digunakan oleh masyarakat di Indonesia. Sebagian obat tradisional yang berasal dari tanaman berkhasiat tersebut terbukti secara empirik efektif untuk penyembuhan pelbagai macam penyakit, termasuk penyakit infeksi.¹

Akhir-akhir ini obat tradisional semakin banyak mendapat perhatian, baik oleh masyarakat umum maupun oleh para ilmuwan. Keadaan ini dapat dilihat dari semakin banyaknya obat tradisional yang secara resmi diproduksi dan dipasarkan oleh pabrik obat.

Salah satu tanaman berkhasiat obat yang dikenal adalah meniran (*Phyllanthus niruri L.*). Disebutkan bahwa meniran dapat dipakai untuk menyembuhkan beberapa jenis penyakit termasuk sariawan, sakit ginjal, dan kandung kencing, gonore, sebagai antipiretik, diuretik, dan antispasmodik.²

Penelitian yang lebih seksama telah menunjukkan bahwa ekstrak meniran memiliki efek sebagai imunostimulator. Pemberian ekstrak ini pada mencit dapat meningkatkan aktivitas fagositosis makrofag, monosit, dan neutrofil, meningkatkan efek sitotoksik sel *natural killer*, meningkatkan proliferasi sel T, meningkatkan proliferasi dan produksi antibodi spesifik oleh limfosit B dan menyebabkan aktivasi sistem komplemen³. Penelitian lain menunjukkan bahwa *Phyllanthus niruri L.* memiliki aktivitas anti-viral terhadap virus Hepatitis B dan virus Herpes Simpleks^{4,5}. Di samping itu juga telah dibuktikan bahwa meniran memiliki efek sebagai *inhibitor reverse transcriptase* virus HIV-1.⁶

S. aureus merupakan salah satu penyebab infeksi kulit yang paling sering. Biasanya bakteri ini sensitif terhadap berbagai macam antibiotika tetapi akhir-akhir ini telah terjadi perubahan tingkat kepekaan bakteri tersebut terhadap antibiotik. Hasil uji kepekaan *S. aureus* yang diisolasi dari pasien menunjukkan bahwa lebih dari 90% isolat-isolat tersebut telah resisten terhadap golongan penisilin, termasuk ampisilin dan amoksisilin. Kepekaan

S. aureus terhadap antibiotik-antibiotik lain bervariasi, tetapi ada kecenderungan terjadinya penurunan kepekaan dari waktu ke waktu.

Pengobatan standar yang dipakai untuk infeksi bakteri, termasuk infeksi kulit oleh *S. aureus* adalah dengan pemberian antibiotika. Namun mengingat kenyataan seperti tersebut di atas maka cepat atau lambat pilihan antibiotika yang masih poten terhadap *S. aureus* akan semakin terbatas sehingga pada gilirannya kemungkinan kegagalan terapi makin meningkat.

Belakangan ini penggunaan imunostimulator sebagai obat pendamping antibiotika pada pengobatan penyakit infeksi mulai banyak diterapkan oleh para klinisi dengan harapan bahwa kombinasi tersebut akan lebih mempercepat proses kesembuhan. Kombinasi imunostimulator dengan antibiotika terutama ditujukan untuk penderita-penderita penyakit infeksi kronik misalnya tuberkulosis. Untuk kasus-kasus infeksi bakteri yang bersifat akut dan relatif ringan maka pemberian antibiotika saja biasanya sudah dianggap memadai. Sebaliknya, penggunaan imunostimulator sebagai obat tunggal untuk terapi penyakit infeksi, meskipun infeksi yang relatif ringan, masih jarang dilakukan. Hal ini sebagian disebabkan oleh terbatasnya penelitian-penelitian yang memberi data tentang efikasi klinik pemberian imunostimulator sebagai obat tunggal untuk pengobatan penyakit infeksi.

Berangkat dari efek imunostimulator meniran, penelitian ini dilakukan untuk mengevaluasi perbandingan antara efek meniran dengan kotrimoksazol terhadap kecepatan kesembuhan mencit yang diinfeksi dengan *S. aureus* subkutan.

BAHAN DAN CARA

Bakteri : *Staphylococcus aureus* yang dipakai merupakan isolat yang sensitif terhadap kotrimoksazol, yang diperoleh dari pasien. Isolasi, identifikasi, dan uji kepekaan terhadap antibiotika dilakukan dengan cara-cara standar.⁸

Untuk diinfeksi pada mencit, *S. aureus* dibiakkan dalam 50 ml medium Brain Heart Infusion. Setelah 5 jam inkubasi pada 37°C, biakan dipanen dengan cara sentrifugasi. Endapan diresuspensi dengan larutan NaCl fisiologis dan kepadatan kuman disesuaikan menjadi 2×10^9 cfu / 0,1 cc.

Mencit: Dipakai 30 ekor mencit strain Swiss betina umur 8 minggu dengan berat badan rata-rata 20 gram.

Infusa meniran: Meniran kering (daun dan batang) direbus dengan air sampai mendidih selama \pm 1 jam. Konsentrasi akhir meniran disesuaikan menjadi 4 % berat/volume.

Kotrimoksazol: Tablet kotrimoksazol (480 mg) dilarutkan dengan air sehingga didapatkan konsentrasi 2,49 mg / 0,2 cc (d disesuaikan dengan konversi dosis pada mencit, yaitu $0,0026 \times$ dosis orang dewasa) .

Infeksi: Semua mencit dicukur bulunya pada punggung bagian belakang sehingga kulit terlihat jelas. Masing-masing mencit kemudian diinfeksi dengan *S. aureus* secara subkutan dengan dosis 2×10^9 cfu pada punggung tersebut.

Terapi: Terapi dimulai setelah tanda infeksi muncul. Mencit yang terinfeksi dibagi menjadi 3 kelompok. Kelompok I diberi rebusan meniran 4% b/v, kelompok II diterapi dengan kotrimoksazol 2,49 mg yang diberikan dengan sonde, sedangkan kelompok III tidak mendapat terapi dan berlaku

sebagai kontrol. Meniran dan kotrimoksazol diberikan selama 7 hari. Agar memperoleh perlakuan yang sama, mencit kelompok I dan II juga disonde dengan air biasa sebanyak 0,2 cc.

Evaluasi: Pengamatan terhadap lesi infeksi dilakukan setiap hari sampai terjadi kesembuhan pada semua mencit.

HASIL

Pengamatan pada mencit menunjukkan bahwa tanda infeksi yang muncul paling awal adalah perlekatan kulit pada tempat infeksi dengan jaringan di bawahnya. Tanda perlekatan ini muncul sehari setelah infeksi dan didapatkan pada semua mencit. Perlekatan ini diikuti dengan pembentukan abses. Kulit di atas tempat abses makin lama makin mengeras dan akhirnya pecah (retak) sehingga terbentuk ulkus. Ulkus tersebut tidak muncul pada semua mencit pada waktu yang sama tetapi bervariasi mulai antara hari ke 5 sampai ke 7.

Proses penyembuhan dimulai setelah ulkus mengering. Mencit dikatakan sembuh bila proses regenerasi telah menutup sempurna tempat ulkus sebelumnya dan menunjukkan warna seperti warna jaringan sekitarnya. Kesembuhan mulai tampak pada hari ke 18 dan lama penyembuhan bervariasi untuk masing-masing kelompok (TABEL 1). Rata-rata waktu yang diperlukan untuk kesembuhan

TABEL 1. -Lama penyembuhan infeksi kulit oleh *S. aureus* pada mencit

Hari ke	Jumlah mencit sembuh pada Kelompok		
	Kotrimoksazol	Meniran	Kontrol
18	4	4	
19	1		
20			
21			
22			
23			
24	4	3	2
25		1	1
26	1	2	
27			1
28			1
29			3

Catatan : Jumlah kematian mencit, kelompok Kotrimoksazol = 1, kelompok Meniran = 0, kelompok Kontrol = 2.

dihitung dari jumlah hari yang diperlukan untuk kesembuhan semua mencit dibagi jumlah mencit yang sembuh (TABEL 2). Karena pada penelitian ini tidak digunakan kontrol negatif maka kematian mencit pada masing-masing kelompok tidak dievaluasi.

TABEL 2. –Rata-rata waktu (hari) yang diperlukan untuk kesembuhan infeksi kulit oleh *S. aureus* pada mencit

Kel. Kotrimoksazol	Kel. Meniran	Kontrol
20,77	22,10	26,87

Dari hasil analisis statistik menggunakan anova test, terdapat perbedaan yang bermakna antara waktu kesembuhan dari ke 3 kelompok ($p = 0,001$). Apabila data ini diolah lebih lanjut menggunakan Post Hoc test, waktu kesembuhan antara kelompok meniran dan kelompok kotrimoksazol tidak bermakna secara statistik ($p=0,359$), sedangkan waktu kesembuhan antara kelompok meniran dan kelompok kotrimoksazol terhadap kontrol mempunyai perbedaan yang sangat bermakna ($p=0,003$ dan $p=0,000$).

PEMBAHASAN

S. aureus dapat menyebabkan penyakit infeksi melalui 2 mekanisme yaitu menginduksi inflamasi dengan akibat kerusakan jaringan pada tempat infeksi dan menghasilkan toksin atau enzim perusak jaringan yang secara langsung dapat mematikan sel inang. Respon imun terhadap infeksi *S. aureus* diarahkan untuk mengeliminasi bakteri dan menetralkan efek toksin dan enzim. Atas dasar tersebut penyembuhan infeksi bakteri termasuk infeksi *S. aureus* pada kulit paling tidak meliputi 2 proses yang berbeda yaitu mematikan atau meniadakan bakteri penyebab dan regenerasi jaringan yang rusak.

Antibiotika pada pengobatan infeksi bakteri terutama hanya berperan pada proses mematikan bakteri, proses selanjutnya lebih tergantung pada sistem imun tubuh. Di samping itu pemberian kotrimoksazol atau antibiotika lain pada pengobatan infeksi bakteri akan memunculkan strain-strain bakteri yang resisten. Tingkat resistensi bakteri terhadap antibiotika akan semakin meningkat dari waktu ke waktu. Resistensi *S. aureus* terhadap kotrimoksazol pada tahun 1987 telah mencapai 7,6

%⁹. Tingkat resistensi yang semakin tinggi ini akan membatasi penggunaan kotrimoksazol untuk pengobatan infeksi yang disebabkan oleh *S. aureus*.

Pertahanan terhadap infeksi bakteri diperantarai oleh imunitas natural/alami dan dapatkan/spesifik. Imunitas natural diperankan melalui proses fagositosis oleh monosit, makrofag, dan neutrofil, serta aktivasi sistem komplemen. Peptidoglikan pada dinding *S. aureus* mengaktifkan lintasan alternatif sistem komplemen dengan pembentukan konvertase C_3 . Hasil aktivasi komplemen menyebabkan pembentukan C_{3b} yang berperan pada proses opsonisasi bakteri dan meningkatkan fagositosis. Di samping itu juga terbentuk *membrane attack complex* yang dapat melisis bakteri.¹⁰

Respon imun spesifik terhadap *S. aureus* diinduksi oleh dinding sel yang mengandung polisakarida yang secara langsung menstimulasi sel B untuk menghasilkan Ig M spesifik. Sitokin akan menyebabkan terjadinya *class switching* sehingga dihasilkan Ig G spesifik. Respon limfosit T terutama diperankan oleh sel T CD4⁺ yang merespon antigen yang berupa protein yang berasosiasi dengan molekul MHC kelas II.

Mekanisme efektor imunitas yang spesifik meliputi opsonisasi bakteri oleh Ig G spesifik yang akan meningkatkan proses fagositosis oleh monosit, makrofag, dan neutrofil, menetralkan toksin dan enzim yang dihasilkan oleh *S. aureus* dan mengaktifkan sistem komplemen sehingga terbentuk *membrane attack complex* yang dapat melisis bakteri.

Secara alami respon sistem imun terhadap infeksi *S. aureus* akan berlangsung sampai terjadi penyembuhan. Intervensi dengan pemberian antibiotika atau obat lain akan memodifikasi perjalanan penyakit. Meniran dengan efek imunostimulatornya diduga mengaktifkan komponen-komponen sistem imun baik selular maupun humoral serta meningkatkan respon sistem imun baik respon non spesifik maupun respon spesifik terhadap infeksi bakteri.

Penggunaan meniran pada terapi infeksi bakteri tampaknya tidak dipengaruhi oleh pola dan tingkat kepekaan bakteri. Karena sistem imun yang diaktifkan maka secara teori meniran berpotensi untuk pengobatan infeksi bakterial. Selain lebih murah, prosedur pelaksanaan terapi dengan meniran relatif lebih mudah dan sederhana. Di samping itu, karena

meniran merupakan tanaman liar yang tumbuh di semak-semak, maka cara pengobatan alternatif ini sangat mudah dipraktekkan dalam masyarakat.

Hasil penelitian ini menunjukkan bahwa tidak terdapat perbedaan yang bermakna dalam hal waktu kesembuhan antara kelompok mencit yang diberi meniran dengan yang diberi kotrimoksazol. Hal ini secara ringkas dapat diterangkan sebagai berikut. Kotrimoksazol hanya dapat mematikan bakteri, proses penyembuhan selanjutnya tergantung pada sistem imun mencit. Aktivasi sistem imun oleh meniran di samping dapat mematikan bakteri juga dapat berperan pada proses penyembuhan selanjutnya. Dalam hal mematikan bakteri, kotrimoksazol mungkin lebih unggul daripada meniran tetapi pada proses selanjutnya meniran mungkin lebih berperan daripada kotrimoksazol.

Hingga saat ini, penelitian mengenai efektivitas imunostimulator dalam pengobatan penyakit infeksi belum pernah dilakukan. Penelitian-penelitian lebih lanjut mengenai efektivitas meniran masih perlu dilakukan dengan menggunakan jenis bakteri yang berbeda serta variasi model infeksi.

SIMPULAN

Meniran berpotensi untuk pengobatan infeksi kulit yang disebabkan oleh *S. aureus* pada hewan uji mencit, karena menunjukkan efek yang hampir sama dengan kotrimoksazol.

KEPUSTAKAAN

1. Syamsuhidayat SS, Hutapea JR. Inventaris Tanaman Obat Indonesia (I). Badan Penelitian dan Pengembangan Depkes RI, Jakarta, 1991.
2. Sastroamidjojo S. Obat Asli Indonesia. Dian Rakyat, Jakarta, 1988.
3. Ma'at S. *Phyllanthus niruri* L. imunostimulator pada mencit. Disertasi 1977. Program Pasca Sarjana Airlangga, Surabaya.
4. Wong BE. Treatment of chronic liver diseases with traditional Chinese medicine. *J Gastroenterol Hepatol* 2000; 15 (suppl): 60-70.
5. Praseno. Anti herpes simplex property of *Phyllanthus niruri* L. as shown by plaque reduction assay. *Med J Indones* 1998; March 7(1):29-31.
6. Ogata T, Higuchi H, Mochida S, Matsumoto H, Kato A. HIV-1 reverse transcriptase inhibitor from *Phyllanthus niruri* L. *AIDS Res Hum Retroviruses* 1992; 8(11): 1937-44.
7. Jawetz E, Melnick JL, Adelberg EA. Review of Medical Microbiology. 18th ed. Los Altos: Lange Medical Publications, 1989.
8. Lennette EH, Balows A, Hausler WJ, Shadomy HJ. Manual of Clinical Microbiology. 4th ed. Washington, 1995.
9. Usman Chatib Warsa, Santoso, Hutabarat, Rahim Aidilfiet, Lucky, Asnan Elisabeth. Jenis kuman isolat rumah sakit dan pola kepekaan terhadap antibiotik. *J Mikrobiol Klin Indones* 1987 2(2).
10. Abbas AK, Lichtman AH, Pober JS. Cellular and Molecular Immunology. 2nd ed. Philadelphia: WB Saunders, 1994.