

**EFEK KOMBINASI SIMVASTATIN DENGAN ANTIBIOTIK
SEFTRIAKSON, SEFOTAKSIM, SIPROFLOKSASIN,
IMIPENEM, DAN AMIKASIN TERHADAP
BAKTERI *Klebsiella pneumoniae*
SECARA *in vitro***



Oleh :

**Rofita Betlia
14103042A**

**FAKULTAS FARMASI
UNIVERSITAS SETIA BUDI
SURAKARTA
2014**

**EFEK KOMBINASI SIMVASTATIN DENGAN ANTIBIOTIK
SEFTRIAKSON, SEFOTAKSIM, SIPROFLOKSASIN,
IMIPENEM DAN AMIKASIN TERHADAP
BAKTER *Klebsiella pneumoniae*
SECARA *In Vitro***



Oleh :

**Rofita Betlia
14103042A**

**FAKULTAS FARMASI
UNIVERSITAS SETIA BUDI
SURAKARTA
2014**

PENGESAHAN SKRIPSI
berjudul

**EFEK KOMBINASI SIMVASTATIN DENGAN ANTIBIOTIK
SEFTRIAKSON, SEFOTAKSIM, SIPROFLOKSASIN,
IMIPENEM DAN AMIKASIN TERHADAP
BAKTERI *Klebsiella pneumoniae*
SECARA *In Vitro***

Oleh :

Rofita Betlia
14103042A

Dipertahankan di hadapan Panitia Penguji Skripsi
Fakultas Farmasi Universitas Setia Budi
Pada tanggal : 9 Januari 2014

Mengetahui,
Fakultas Farmasi
Universitas Setia Budi



Dekan,

Prof. Dr. RA Oetari, SU., MM., Apt

Pembimbing Utama,

Ismi Rahmawati, M.Si., Apt.

Pembimbing Pendamping

Drs. Edy Prasetya
Penguji :

1. R. Agung Samsumaharto, S.Si., M.Sc.
2. Dyah Susilowati, M.Si., Apt.
3. Ika Purwidyaningrum, M.Sc., Apt.
4. Ismi Rahmawati, M.Si., Apt.

1.

2.

3.

4.

PERNYATAAN

Dengan ini saya menyatakan bahwa skripsi ini adalah hasil pekerjaan saya sendiri dan tidak terdapat karya yang pernah diajukan untuk memperoleh gelar kesarjanaan di suatu Perguruan Tinggi dan sepanjang pengetahuan saya tidak terdapat karya orang lain, kecuali yang secara tertulis diacu dalam naskah ini dan disebutkan dalam daftar pustaka.

Apabila skripsi ini merupakan jiplakan dari peneliti/karya ilmiah/skripsi orang lain, maka saya siap menerima sanksi, baik secara akademis maupun hukum.

Surakarta, Januari 2014

Rofita Betlia

KATA PENGANTAR

Puji syukur Alhamdulillah penulis panjatkan kehadirat Alloh SWT, atas rahmat, berkah, dan anugerahNya sehingga penyusunan skripsi yang berjudul :

EFEK KOMBINASI SIMVASTATIN DENGAN ANTIBIOTIK SEFTRIAKSON, SEFOTAKSIM, SIPROFLOKSASIN, IMPENEM, DAN AMIKASIN TERHADAP BAKTERI *Klebsiella pneumoniae* SECARA *In Vitro*inidapat terselesaikan sesuai harapan.

Penyusunan skripsi ini bertujuan untuk memenuhi syarat memperoleh gelar kesarjanaan pada Fakultas Farmasi Universitas Setia Budi di Surakarta.

Ucapan terima kasih penulis sampaikan kepada :

1. Winarso Suryolegowo, SH., M.Pd., selaku rektor Universitas Setia Budi.
2. Prof. Dr. R.A. Oetari, SU., MM., Apt., selaku Dekan Fakultas Farmasi Universitas Setia Budi.
3. Ismi Rahmawati, M.Si., Apt., selaku pembimbing utama, atas waktu, arahan, bimbingan, dukungan, saran, dan kritiknya.
4. Drs. Edy Prasetya selaku pembimbing pendamping, atas waktu, arahan, saran, kritik, dan bimbingannya.
5. R. Agung Samsumaharto, S.Si., M.Sc., selaku ketua penguji.
6. Dyah Susilowati, M.Si., Apt., selaku penguji kedua.
7. Ika Purwidyaningrum, M.Sc., Apt., selaku penguji ketiga.
8. Dra. Nony Puspawati, M.Si, selaku penguji seminar poster.

9. Segenap dosen, asisten dosen, staf Laboratorium Mikrobiologi Universitas Setia Budi.
10. Suamiku Muhammad Khotibul Umam, anakku Muhammad Umar Azmi Hail, semua ini untuk kalian.
11. Alm. Bapak, ibu, bapak-ibu mertua, kakak, adik-adik, keluarga, saudara, sahabat, teman, terima kasih doa dan dukungannya.
12. Bapak Agus Prianto selaku partner kerja.
13. Fresilia, Desti, Rina, Tantri, Coco, Pandu, Debi, Desi, Sundari, Dita, dan semua teman “palem” yang meendukung sampai akhir.
14. Arum, Debi, Adi, Berian, Maya, Neni, Heri, Emet, yang selalu memberi motivasi dan atas semua waktunya.
15. Semua pihak yang telah menjadi bagian perjalanan pembuatan skripsi ini.
Semoga Alloh SWT menjadikan skripsi ini bagian pencarian ilmu untuk penulis yang bermanfaat bagi siapa saja yang membacanya. Penulis mengharapkan kritik dan saran yang dapat meningkatkan kualitas penulis. Penulis memohon maaf atas segala kekurangan, kekhilafan, dan keterbatasan yang ada.

Surakarta,

Penulis

DAFTAR ISI

	Halaman
HALAMAN JUDUL.....	i
HALAMAN PENGESAHAN.....	ii
HALAMAN PERSEMBAHAN	iii
HALAMAN PERNYATAAN	iv
KATA PENGANTAR	v
DAFTAR ISI.....	vii
DAFTAR GAMBAR	x
DAFTAR TABEL.....	xi
DAFTAR LAMPIRAN.....	xii
INTISARI	xiii
ABSTRACT.....	xiv
BAB I PENDAHULUAN	1
A. LatarBelakang	1
B. PerumusanMasalah	3
C. TujuanPenelitian	4
D. ManfaatPenelitian	4
BAB II TINJAUAN PUSTAKA	5
A. Pneumonia.....	5
1. Definisi.....	5
2. Epidemiologi.....	5
B. Bakteri	6
C. <i>Klebsiella pneumoniae</i>	7
1. Biakan	8
2. Sifat Pertumbuhan.....	8
3. Patogenesis.....	8
4. Uji Laboratorium Diagnostik.....	9
4.1. Spesimen	9
4.2. Sediaan Apus.....	9
4.3. Biakan	9
5. Pengobatan	9
D. Antibiotik	10
1. Definisi.....	10

2.	Klasifikasi dan Mekanisme Kerja	11
2.1.	Dinding Sel	11
2.2.	Sintesis Protein	11
2.3.	Sintesis Asam Nukleat	12
2.4.	Membran Plasma	12
3.	Senyawa Antibiotik	12
3.1.	β -Laktam	12
3.1.1.	Imipenem	12
3.1.2.	Sefalosporin	13
3.1.2.1.	Klasifikasi Sefalosporin	14
3.2.	Siprofloksasin	18
3.2.1.	Farmakokinetika Siprofloksasin	19
3.3.	Amikasin	19
3.3.1.	Penggunaan Terapeutik	20
E.	Statin	20
F.	Kombinasi Obat	21
1.	Antagonisme	22
2.	Sinergisme	22
G.	Uji Aktivitas Antibakteri Metode Difusi	23
H.	Landasan Teori	25
I.	Hipotesis	30
BAB III	METODE PENELITIAN	31
A.	PopulasidanSampel	31
B.	VariabelPenelitian	31
1.	Identifikasivariabelutama	31
2.	Klasifikasivariabelutama	32
2.1.	Variabel Bebas	32
2.2.	Variabel Terkendali	32
2.3.	Variabel Tergantung	32
3.	Definisioperasionalvariabelutama	32
C.	Alat dan Bahan	34
1.	Alat	34
2.	Bahan	34
D.	JalannyaPenelitian	34
1.	Penyiapan Bahan	34
2.	Identifikasi Bakteri <i>Klebsiella pneumoniae</i>	35
2.1.	Identifikasi Sifat Morfologi	35
2.2.	Identifikasi secara Goresan	35
2.3.	Identifikasi secara Biokimia	36
3.	Pembuatan Suspensi Bakteri	37
4.	Pengujian Efek Kombinasi	37
E.	Analisis Hasil	38
BAB IV	HASIL PENELITIAN DAN PEMBAHASAN	42
A.	Penyiapan Bahan	42
B.	Identifikasi Bakteri <i>Klebsiella pneumoniae</i>	43
1.	Identifikasi Sifat Morfologi	43

	2. Identifikasi secara Goresan.....	44
	3. Identifikasi secara Biokimia	45
	C. Pengujian Efek Kombinasi	48
BAB V	KESIMPULAN DAN SARAN	56
	A. Kesimpulan.....	56
	B. Saran	56
	DAFTAR PUSTAKA	58
	LAMPIRAN.....	62

DAFTAR GAMBAR

	Halaman
Gambar 1. Struktur imipenem.....	13
Gambar 2. Struktur sefalosporin.	14
Gambar 3. Struktur siprofloksasin	19
Gambar 4. Skema jalannya penelitian.....	39
Gambar 5. Skema uji efek kombinasi secara difusi.....	40
Gambar 6. Skema cawan uji secara difusi sumuran.....	41
Gambar 7. Pewarnaan Gram bakteri <i>Klebsiella pneumoniae</i>	44
Gambar 8. Identifikasi goresan pada media <i>MacConkey</i>	44
Gambar 9. Identifikasi biokimia bakteri <i>Klebsiella pneumoniae</i>	45

DAFTAR TABEL

	Halaman
Tabel 1.Perbedaan ciri Gram positif dan Gram negatif	7
Tabel 2.Replikasi diameter daya hambat simvastatin	48
Tabel 3.Replikasi diameter daya hambat kombinasi	49

DAFTAR LAMPIRAN

	Halaman
Lampiran 1. <i>Certificate of Analysis</i> simvastatin	62
Lampiran 2. <i>Certificate of Analysis</i> siprofloksasin	63
Lampiran 3. Foto bahan penelitian.....	64
Lampiran 4. Foto alat penelitian	67
Lampiran 5. Foto hasil percobaan	70
Lampiran 6. Tabel hasil uji statistik.....	73
Lampiran 7. Perhitungan pembuatan larutan uji	80

INTISARI

BETLIA, R., 2014. EFEK KOMBINASI SIMVASTATIN DENGAN ANTIBIOTIK SEFTRIAKSON, SEFOTAKSIM, SIPROFLOKSASIN, IMPENEM, DAN AMIKASIN TERHADAP BAKTERI *Klebsiella pneumoniae* SECARA *In Vitro*, SKRIPSI, FAKULTAS FARMASI, UNIVERSITAS SETIA BUDI, SURAKARTA.

Antibiotik merupakan terapi andalan untuk infeksi. Bergman *et al* menemukan efek sinergis pada kombinasi antibiotik penisilin dengan simvastatin dalam menginduksi autolisis pada pneumococci. Tujuan penelitian ini adalah mengetahui aktivitas antibakteri paling optimal pada kombinasi simvastatin dengan antibiotik seftriakson, sefotaksim, siprofloksasin, imipenem, dan amikasin terhadap bakteri *Klebsiella pneumoniae*.

Penelitian ini menggunakan metode difusi dengan membuat lubang pada agar padat yang telah diinokulasi bakteri *Klebsiella pneumoniae* dan diisi masing-masing simvastatin konsentrasi 15 dan 150 ppm serta antibiotik seftriakson, sefotaksim, siprofloksasin, imipenem, dan amikasin masing-masing 100 ppm, serta kombinasi simvastatin dengan antibiotik tersebut untuk melihat aktivitasnya terhadap bakteri *Klebsiella pneumoniae*.

Simvastatin konsentrasi 150 ppm menunjukkan aktivitas dengan memberikan rata-rata diameter daya hambat 17,3 mm. Simvastatin konsentrasi 15 ppm tidak menunjukkan aktivitas. Rata-rata replikasi uji diameter daya hambat terbesar antibiotik berturut-turut ditunjukkan oleh imipenem, seftriakson, sefotaksim, siprofloksasin, dan amikasin dengan nilai 30,0 mm; 23,7 mm; 21,3 mm; 20,3 mm; 18,7 mm. Diameter terbesar pada kombinasi ditunjukkan imipenem dan simvastatin 150 ppm sebesar 33,3 mm. Uji *Oneway anova* menunjukkan perbedaan signifikan diameter daya hambat pada kombinasi simvastatin dengan antibiotik sefotaksim. Kombinasi simvastatin dengan antibiotik seftriakson, siprofloksasin, imipenem, dan amikasin tidak menunjukkan perbedaan daya hambat yang signifikan.

Kata kunci : simvastatin, seftriakson, sefotaksim, siprofloksasin, imipenem, amikasin, diameter daya hambat.

ABSTRACT

BETLIA, R. 2014. EFFECTS OF SIMVASTATIN COMBINATION WITH CEFTRIAZONE, CEFOTAXIME, CIPROFLOXACIN, IMPENEM, AND AMIKACIN ANTIBIOTIC AGAINST *Klebsiella pneumoniae* BACTERIA ARE *In Vitro*, SCRIPT, FACULTY OF PHARMACY, SETIA BUDI UNIVERSITY, SURAKARTA.

Antibiotics are the preference of therapy for infections. Bergman *et al.* discovered a synergistic effect in combination simvastatin with penicillin antibiotics to inducing autolysis in pneumococci. Purpose of this study was to determine the most optimal antibacterial activity in combination simvastatin with ceftriazone, cefotaxime, ciprofloxacin, imipenem, and amikacin antibiotics against *Klebsiella pneumoniae* bacteria.

This study uses diffusion method in order to make a hole in the solid gelatine that had been inoculated *Klebsiella pneumoniae* bacteria and filled each simvastatin concentration 15 and 150 ppmas well as the ceftriazone, cefotaxime, ciprofloxacin, imipenem, and amikacin antibiotic each with a concentration 100 ppm to see activity against *Klebsiella pneumoniae* bacteria.

Simvastatin with concentration of 150 ppm, showed activity by providing an average diameter inhibition of 17,3 mm. Average diameter of the inhibition in the replication of the biggest trials of antibiotics in row indicated by imipenem, ceftriazone, cefotaxime, ciprofloxacin, and amikacin with value 30,0 mm; 23,7 mm; 21,3 mm; 20,3 mm; 18,7 mm. Largest diameter in combination is shown imipenem and simvastatin 150 ppm in the amount of 33,3 mm. *Oneway anova* test showed a significant differences in the diameter of inhibition in combination of simvastatin with cefotaxime. Simvastatin combination with ciprofloxacin, ceftriazone, imipenem, and amikacin antibiotics showed no significant difference in inhibition.

Keywords : simvastatin, ceftriazone, cefotaxime, ciprofloxacin, imipenem, amikacin, diameter of inhibition.

BAB I

PENDAHULUAN

A. Latar Belakang Masalah

Manusia hidup dalam alam yang berdampingan dengan kehidupan organisme lain, sehingga kita selalu kontak dengan mikroorganisme, bakteri, fungi, virus, dan berbagai bentuk kehidupan parasit. Pada dasarnya, dibedakan 2 tipe mikroorganisme di alam yaitu yang bersifat patogen dan non-patogen (Wattimena 1991). Organisme patogen mampu menimbulkan epidemi dalam suatu populasi masyarakat melalui kontak langsung, kontaminasi udara, air, makanan, dan lain-lain yang dapat menimbulkan penyakit infeksi.

Pneumonia adalah inflamasi atau infeksi pada parenkim paru. Penyakit ini di Indonesia menempati urutan ketiga penyebab kematian setelah kardiovaskuler dan tuberkulosis (Misnadiarly 2008). Pneumonia yang ada di kalangan masyarakat umumnya disebabkan oleh virus, mikoplasma, dan bakteri. Salah satu bakteri penyebabnya adalah bakteri Gram negatif *Klebsiellapneumoniae*. Pneumonia yang disebabkan bakteri dapat diobati menggunakan antibiotik yang tepat.

Antibiotik sampai saat ini masih menjadi terapi andalan dalam penanganan penyakit infeksi termasuk yang disebabkan oleh *Klebsiellapneumoniae*. Pola sensitivitas bakteri terhadap antibiotik berperan dalam keberhasilan pengobatan infeksi. Hal tersebut dapat digunakan sebagai dasar pemilihan terapi yang menggunakan antibiotik, akan tetapi penggunaan suatu antibiotik untuk terapi

perlu didasari berbagai pertimbangan khusus agar tercapai penggunaan antibiotik yang rasional yaitu selektif terhadap mikroorganisme penginfeksi, efektif, dan memiliki potensi terkecil menimbulkan toksisitas, reaksi alergi, ataupun resiko lain bagi pasien (Wattimena 1991).

Pemilihan penggunaan kombinasi obat untuk terapi diharapkan memiliki kelebihan berupa peningkatan efek terapi, berkurangnya kemungkinan muncul reaksi yang merugikan dan mengganggu pasien, serta harga obat menjadi lebih murah (Wattimena 1991). Efek terapi dapat ditingkatkan melalui sinergisme sebagai contoh kombinasi trimetoprim sulfisoksazol, peningkatan kemanfaatan senyawa aktif sebagai contoh kombinasi levodopa karbidopa, serta memudahkan pasien mematuhi terapi karena mengurangi jumlah penggunaan obat.

Penanganan kejadian penurunan efektivitas antibiotik dapat dilakukan salah satunya dengan cara kombinasi. Penelitian dilakukan Bergman *et al.* (2011) yang mengkombinasi simvastatin dan penisilin. Simvastatin dengan nilai MIC 15 µg/ml bersama penisilin 7,8 µg/ml memberikan efek sinergis dalam menginduksi autolisis pada pneumococci. Hasil penelitian tersebut perlu ditindaklanjuti dengan penelitian terhadap bakteri lain dengan kombinasi antibiotik yang berbeda. Hal ini untuk mengetahui adanya persamaan efek sinergis terhadap penelitian sebelumnya.

Klebsiella pneumoniae merupakan bakteri Gram negatif penyebab infeksi pneumonia yang menunjukkan penurunan sensitivitas terhadap beberapa antibiotik. Penelitian Hawser *et al.* (2011) menyebutkan 2841 isolat *Klebsiella pneumoniae* sensitiv terhadap antibiotik berturut-turut adalah imipenem,

amikasin, siprofloksasin, sefotaksim, dan seftriakson. Berdasarkan hal tersebut, dilakukan penelitian efek kombinasi simvastatin dengan antibiotik seftriakson, sefotaksim, siprofloksasin, imipenem, dan amikasin terhadap bakteri *Klebsiella pneumoniae* secara *in vitro*. Hasil penelitian kombinasi simvastatin dengan antibiotik tersebut diharapkan mampu menghasilkan efek sinergisme seperti pada penelitian sebelumnya untuk mengetahui kombinasi paling optimal terhadap daya hambat *Klebsiella pneumoniae*.

B. Perumusan Masalah

Berdasarkan uraian latar belakang, di dapat suatu perumusan masalah yaitu :

Pertama, manakah antibiotik seftriakson, sefotaksim, siprofloksasin, imipenem, dan amikasin yang memiliki aktifitas antibakteri paling sensitiv terhadap daya hambat bakteri *Klebsiella pneumoniae* ATCC 10031.

Kedua, apakah kombinasi simvastatin dengan antibiotik seftriakson, sefotaksim, siprofloksasin, imipenem, dan amikasin memberikan peningkatan efek dibanding antibiotik tanpa kombinasi terhadap daya hambat bakteri uji *Klebsiella pneumoniae* ATCC 10031.

Ketiga, manakah kombinasi simvastatin dengan antibiotik seftriakson, sefotaksim, siprofloksasin, imipenem, dan amikasin yang memiliki aktifitas antibakteri paling optimal terhadap daya hambat bakteri *Klebsiella pneumoniae* ATCC 10031.

C. Tujuan Penelitian

Pertama, mengetahui aktivitas antibakteri paling sensitiv dari antibiotik seftriakson, sefotaksim, siprofloksasin, imipenem, dan amikasin terhadap daya hambat bakteri *Klebsiella pneumoniae* ATCC 10031.

Kedua, mengetahui adanya peningkatan efek pada kombinasi simvastatin dengan antibiotik seftriakson, sefotaksim, siprofloksasin, imipenem, dan amikasin terhadap daya hambat bakteri *Klebsiella pneumoniae* ATCC 10031 dibanding antibiotik tanpa kombinasi.

Ketiga, mengetahui aktivitas antibakteri yang paling optimal dari kombinasi simvastatin dengan antibiotik seftriakson, sefotaksim, siprofloksasin, imipenem, dan amikasin terhadap daya hambat bakteri *Klebsiella pneumoniae* ATCC 10031.

D. Manfaat Penelitian

Hasil penelitian diharapkan dapat memberikan manfaat bagi peneliti mengetahui adanya peningkatan efek antara simvastatin, antibiotik seftriakson, sefotaksim, siprofloksasin, imipenem, dan amikasin, dengan kombinasinya. Manfaat lain bagi peneliti sebagai tambahan ilmu pengetahuan tentang kombinasi obat.

Manfaat bagi masyarakat untuk memberikan gambaran pemilihan antibiotik yang tepat terhadap infeksi yang disebabkan *Klebsiella pneumoniae*.

Manfaat bagi ilmu pengetahuan sebagai pertimbangan dilakukannya penelitian lebih lanjut agar hasilnya dapat digunakan oleh masyarakat.

