

Studi Literatur Mekanisme Molekuler Antibakteri dari Daun Telang (*Clitoria ternatea* L.)

Literature Study of Molecular Antibacterial Mechanism of Butterfly Pea (*Clitoria ternatea* L.) Leaves

Mario Henrik Refwalu, Ana Indrayati, Ika Purwidyaningrum
Program Studi Pasca Sarjana Jurusan Sains Fakultas Farmasi Universitas Setia Budi
email: riorefwalu1210@gmail.com

(tanggal diterima: 23-02-2021 , tanggal disetujui: 03-04-2023)

INTISARI

Bakteri merupakan salah satu patogen yang menyebabkan terjadinya penyakit infeksi. Masalah yang saat ini berkembang dalam pengobatan penyakit infeksi adalah resistensi antimikroba. Resistensi antimikroba merupakan ketidakmampuan suatu antibiotik untuk menyembuhkan penyakit infeksi, sehingga dibutuhkan senyawa antimikroba baru yang mampu membunuh patogen penginfeksi (bakteri, jamur, virus dan parasit multi seluler). Tanaman telang (*Clitoria ternatea* L.) telah diidentifikasi sebagai tanaman yang berpotensi sebagai antibakteri. Tujuan studi literatur ini untuk mengetahui aktivitas antibakteri dan mengidentifikasi mekanisme molekuler berdasarkan kandungan kimia dari daun telang yang belum dilakukan sebelumnya.

Penelitian menggunakan metode *systematic literature review* (SLR) untuk mengetahui aktivitas dan mekanisme antibakteri berdasarkan senyawa bioaktif yang terkandung dengan menggunakan PRISMA (*Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses*) sebagai protokol *review*. Strategi pencarian data menggunakan *search engine: science direct, google scholar dan pubmed*. Kata kunci pencarian menggunakan kombinasi kata-kata dalam rumusan masalah dan menggunakan *Boolean "OR" dan "AND"*.

Hasil pencarian literatur yang relevan memperoleh 22 artikel yang memenuhi kriteria yang terdiri dari artikel senyawa kimia, aktivitas dan mekanisme antibakteri. Hasil SLR menunjukkan daun telang berpotensi sebagai antibakteri dan memiliki mekanisme molekuler yaitu, mengganggu permeabilitas membran sel, menghambat sintesis asam nukleat dan protein dan menghambat pembentukan biofilm. Senyawa kimia yang berpotensi sebagai agen antibakteri yaitu kaempferol, kuersetin, siklotida, b-sitosterol alkaloid dan tanin.

Kata kunci : *Clitoria ternatea*; antibakteri; mekanisme antibakteri; senyawa bioaktif

ABSTRACT

The bacterium is one of the infectious pathogens that cause infectious diseases. A problem currently developing in the treatment of infectious diseases is antimicrobial resistance. Antimicrobial resistance is the inability of an antibiotic to cure infectious diseases so that new antimicrobial compounds are needed that can kill infectious pathogens (by bacteria, fungi, viruses, and multi-cellular parasites). The butterfly pea plant (*Clitoria ternatea* L.) has been identified as a potential antibacterial plant. This literature study aims to determine the antibacterial activity and identify molecular mechanisms based on the chemical content of telang leaves that have not been done before.

This literature study uses the systematic literature review (SLR) method to determine the activity and antibacterial mechanisms based on the bioactive compounds contained by using PRISMA (*Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses*) as the review protocol. Data search strategy using search engines: science direct, google scholar, and Pubmed. The keyword search uses a combination of words in the problem statement and uses the Boolean "OR" and "AND".

The finding shows that the relevant literature obtained 22 articles that met the criteria consisting of articles on chemical compounds, antibacterial activities and mechanisms. The SLR results showed that telang leaf has potential as an antibacterial and has a molecular mechanism,



namely, interfering with the permeability of cell membranes, inhibiting nucleic acid and protein synthesis and inhibiting the formation of biofilms. Chemical compounds that have the potential as antibacterial agents are kaempferol, quercetin, cyclotide, β -sitosterol alkaloids and tannins.

Keywords: *Clitoria ternatea*; antibacterial; antibacterial mechanism; bioactive compounds

1. PENDAHULUAN

Penyakit infeksi dan resistensi antibiotik merupakan suatu masalah yang menjadi ancaman bagi kesehatan masyarakat. Salah satu penyakit infeksi yang menjadi masalah kesehatan di Indonesia khususnya pada daerah papua dan maluku yaitu penyakit kusta. Angka prevalensi kusta di Indonesia pada tahun 2019 sebesar 0,74/10.000 penduduk dan angka penemuan kasus baru sebesar 6,51/100.000 penduduk [1]. Salah satu bakteri yang mempunyai resistensi tinggi terhadap berbagai jenis antibiotik (*Multi Drug Resistance*) adalah *Staphylococcus aureus*. Bakteri ini memiliki kemampuan adaptasi yang luar biasa sehingga bisa resisten pada banyak antibiotik. Pandemi dari *antibiotic resistant S. aureus* pertama kali muncul 60 tahun yang lalu [2].

Penelitian mengenai aktivitas antibakteri telah banyak dilakukan terutama terhadap berbagai jenis tanaman yang secara empiris mempunyai aktivitas antibakteri dan secara tradisional juga banyak digunakan sebagai alternatif pengobatan. Salah satu tanaman yang bisa dijadikan sebagai obat tradisional adalah *Clitoria ternatea L.* (telang). Tanaman telang sejak dahulu telah digunakan sebagai obat tradisional oleh masyarakat India dan Madagaskar. Tanaman *C. ternatea* merupakan salah satu tanaman yang disebut sebagai *Antimicrobial peptides*, karena terdapat senyawa peptida yaitu siklotida. Nguyen *et al.* (2011) melaporkan kandungan siklotida ditemukan diseluruh bagian tanaman *C. ternatea* yaitu bunga, daun, akar, biji dan batang[3].

Tanaman telang sendiri terdapat senyawa bioaktif seperti flavonoid. Senyawa bioaktif pada daun telang dilaporkan mengandung β -sitosterol, flavonoid, laktone apurajitin dan clitorin, minyak esensial, *colouring-matter* dan *mucilage* [4]. Flavonoid dan β -sitosterol merupakan senyawa antibakteri. Flavonoid berfungsi menghambat sintesis asam nukleat, menghambat fungsi membran sel dan menghambat metabolisme energi [5]. Berdasarkan uraian diatas, kebaruan penelitian ini bahwa penelitian-penelitian sebelumnya belum melakukan penelitian terkait dengan mekanisme molekuler antibakteri dari daun telang berdasarkan kandungan kimia. Tujuan studi literatur ini untuk mengetahui aktivitas antibakteri dan mengidentifikasi mekanisme molekuler antibakteri berdasarkan kandungan kimia dari daun telang. Berdasarkan masalah yang ditimbulkan dari infeksi patogen, resistensi antibiotik, serta pentingnya pengembangan obat tradisional sebagai alternatif pengobatan, maka perlu dilakukan pengkajian studi. Pengkajian studi literatur ini dilakukan menggunakan review data secara deskriptif/naratif dari berbagai studi primer untuk mengetahui aktivitas antibakteri dan kaitan antara kandungan senyawa bioaktif dari daun telang dengan mekanisme molekuler antibakteri.



2. METODE PENELITIAN

2.1. DESAIN PENELITIAN

Penelitian ini menggunakan metode literatur review. Identifikasi aktivitas antibakteri, kandungan senyawa kimia serta mekanisme antibakteri terhadap bakteri gram positif dan negatif menggunakan metode sistematik literatur review untuk menganalisa dan mengevaluasi data penelitian sebelumnya dengan menggunakan PRISMA sebagai protokol penelitian. Topik studi literatur ini adalah daun telang (*Clitoria ternatea L.*) sebagai antibakteri serta kandungan kimia sebagai antibakteri.

2.2. IDENTIFIKASI LITERATUR YANG RELEVAN

Pencarian data dilakukan dengan menggunakan *search engine: sciencedirect, google scholar dan pubmed*. Penentuan strategi pencarian data menggunakan kombinasi kata-kata dalam rumusan masalah dan menggunakan Boolean OR untuk memasukan sinonim alternatif, serta Boolean AND untuk menghubungkan istilah-istilah utama. Kata kunci untuk search engine dapat dilihat pada tabel.

Tabel 1. Kata kunci

Kode	Kata kunci
#1	<i>Clitoria ternatea leaves or butterfly pea leaves</i>
#2	Antimicrobial or antibacterial or antibacterial agents or antibacterial activity
#3	Bioactive compound or phytoconstituents (Kaempferol, astragaloside, quercetin, cyclotriene, b-sitosterol, alkaloid dan tannin).
#4	Targets antibacterial agent or antibacterial mechanism of action
#5	#1 and #2, #1 and #3, #3 and #4

2.3. PEMILIHAN HASIL STUDI DATA PRIMER

Pemilihan hasil studi data primer dilakukan sesuai dengan kriteria inklusi dan eksklusi yang berdasarkan rumusan masalah yang dapat dilihat pada tabel. Hasil yang diperoleh dibuat dalam bentuk diagram alur menggunakan diagram alur PRISMA 2009.

Tabel 2. Kriteria inklusi dan eksklusi

Kriteria inklusi	Jurnal yang diterbitkan pada tahun 2005-2020
	Jurnal yang terindeks Scopus, web of science dan DOAJ
	Jurnal yang termasuk kategori Q1 – Q4 menurut SCIMAGOJR
	Jurnal atau literatur ilmiah yang membahas tentang aktivitas antibakteri daun telang dan mekanisme antibakteri dari senyawa biotif daun telang.
Kriteria eksklusi	Jurnal atau literatur ilmiah yang tergolong <i>systematic review</i>
	Jurnal atau literatur ilmiah yang sama atau duplikasi.
	Jurnal atau karya tulis tentang aktivitas antibakteri dari kombinasi daun telang dengan tanaman lain yang tidak menjelaskan atau mencantumkan hasil masing-masing

2.4. EKSTRAKSI DATA

Ekstraksi data dilakukan untuk menggolongkan artikel dan membuat gambaran besar mengenai isi artikel. Data primer yang telah didapat, diekstraksikan untuk memasukan kriteria kunci seperti penulis, subjek uji, bakteri uji, metode pengujian, parameter uji dan hasil, untuk aktivitas antibakteri sedangkan data primer mekanisme molekuler antibakteri diekstraksikan dengan kriteria kunci



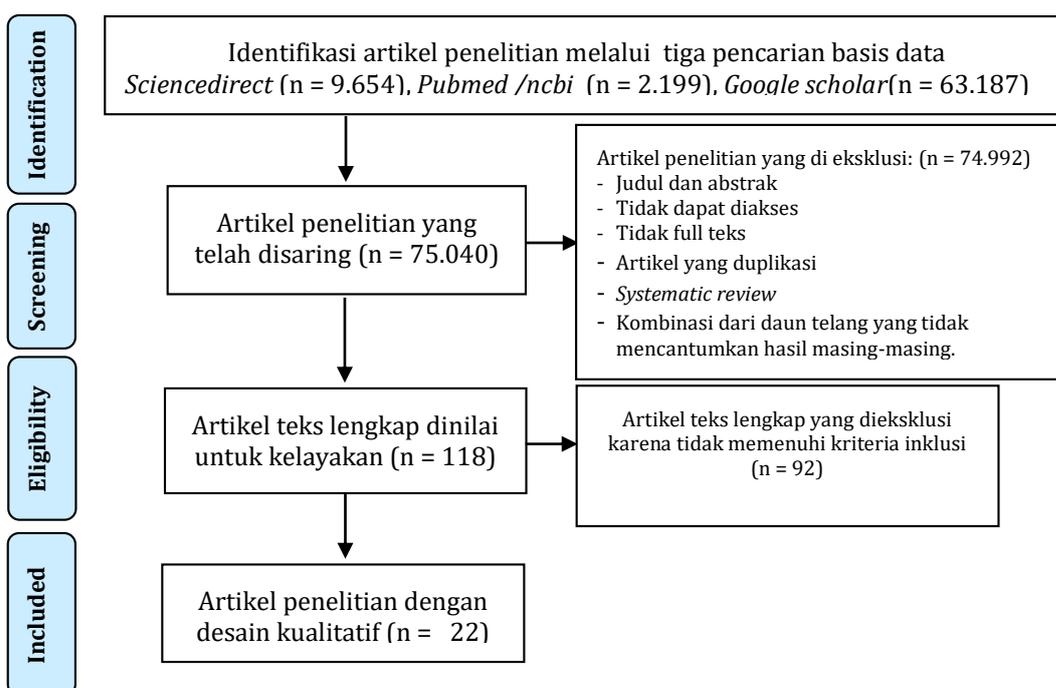
seperti penulis, nama senyawa, target molekul, metode pengujian dan mekanisme molekuler. Kriteria kunci dari senyawa daun telang yaitu penulis dan nama senyawa. Data primer tersebut diekstraksi ke dalam tiga bentuk tabel.

2. 5. SINTESIS DATA

Literatur yang telah didapat dan telah dilakukan ekstraksi data menggunakan tabel ekstraksi, kemudian disintesis dengan pendekatan secara deskriptif (naratif/non-kuantitatif) yaitu penggunaan kata-kata dan teks untuk merangkum dan menjelaskan tentang data dari hasil studi primer.

3. HASIL DAN PEMBAHASAN

3.1. IDENTIFIKASI LITERATUR DAN PEMILIHAN HASIL STUDI DATA



Gambar 1. Diagram alur PRISMA

Hasil identifikasi diperoleh 22 artikel ilmiah yang diantaranya 8 artikel ilmiah senyawa kimia, 5 artikel ilmiah aktivitas antibakteri, dan 10 artikel ilmiah mekanisme molekuler antibakteri. Pada artikel aktivitas antibakteri dan senyawa kimia terdapat satu jurnal yang sama.

3.2. EKSTRAKSI DAN SINTESIS DATA

Artikel ilmiah yang dinilai layak untuk disintesis, dilakukan ekstraksi menggunakan tabel ekstraksi data terhadap masing-masing artikel. Ekstraksi data terbagi atas tiga bagian yaitu senyawa kimia, aktivitas antibakteri dan mekanisme molekuler antibakteri. Jenis data yang diekstraksi berdasarkan kebutuhan peneliti untuk mensintesis data. Data dari artikel seperti nama penulis, tahun dan judul dibutuhkan sebagai identitas. Data yang lain seperti subjek uji, parameter dan sumber sampel dibutuhkan untuk mempermudah perbandingan metode serta hasil pengujian dari masing-masing artikel.

Senyawa Kimia Daun Telang

Berdasarkan hasil review pada literatur/jurnal ilmiah, diperoleh data senyawa kimia yang telah diteliti. Dari hasil review terdapat 28 senyawa dengan berbagai aktivitas biologi dari 8 literatur/jurnal ilmiah. Senyawa dari daun telang secara umum mengandung senyawa turunan flavonoid, turunan siklotida. Senyawa kimia dari daun telang Sebagian besar merupakan senyawa-senyawa antibakteri dan antioksidan. Senyawa kimia seperti Kaempferol, Kuersetin, β -sitosterol, Siklotida dan alkaloid merupakan senyawa dengan kandungan tertinggi pada daun telang, sehingga dapat digunakan sebagai acuan untuk mengidentifikasi mekanisme molekuler dari daun telang. Daftar senyawa kimia dari ekstrak daun telang dapat dilihat pada tabel 3.

Tabel 3. Senyawa kimia daun telang

Penulis	Subjek uji	Metode pengujian	Parameter uji	Nama senyawa
Makasana (2017) [6]	Ekstrak metanol 80%	Analisis HPLC dengan detektor UV-VIS	Waktu retensi, Panjang gelombang	Kaempferol, Kuersetin
Makasana (2016) [7]	Ekstrak kloroform, etil asetat, aseton, metanol dan etanol dari bagian daun telang	Analisis HPTLC	Penentuan kadar	β - sitosterol, Taraxerol
Maity (2012) [8]	Ekstrak metanol, fraksi etil asetat dan fraksi n-butanol	Analisis HPLC fase terbalik	Kurva kalibrasi	Taraxerol
Sivaprabha (2008) [9]	Ekstrak air	Estimasi kadar	Absorbansi	Asam askorbat, <i>Reduced glutathione</i> , Karotenoid
Nguyen (2011) [3]	Ekstrak air	Analisis MALDI-TOF-MS	Profil ekspresi	<i>Clotide T1, T2, Clotide T4 (Cter P), Cter M (Clotide T3), Cter Q (Clotide T5)</i>
Gilding (2016) [10]	Ekstrak air panas	Analisis MALDI-TOF-MS	Profil ekspresi	<i>Clotide T1, T2, T12, T19 Cter A, F, N, Q Cter 8, 12, 35,17,30 Clotide T4 (Cter P), Clotide T3 (Cter M)</i>
Poth (2011) [11]	Ekstraksi dengan 50% asetonitril dan 2% asam format dalam air.	Analisis MALDI-TOF, LC-MS, Spektroskopi NMR	Profil ekspresi	<i>Cter A, Cter M (Clotide T3), Cter Q (Clotide T5)</i>
Kamilla (2009) [12]	Ekstrak metanol daun telang	Uji fitokimia kualitatif	Perubahan warna	Tanin, alkaloid, kardiak glikosida, steroid



Aktivitas Antibakteri Daun Telang

Tabel 4. Aktivitas antibakteri daun telang

Penulis	Subjek uji	Metode pengujian	Parameter uji	Hasil
Dhanasekaran (2019)[13]	Ekstak aseton, isopropil alkohol dan petroleum eter dari daun telang	Metode Difusi	Zona hambatan	Ekstrak aseton <i>Clitoria ternatea</i> menunjukkan aktivitas antimikroba tertinggi terhadap <i>P. mirabilis</i> dalam kisaran 20–26 mM dengan kisaran konsentrasi 100 - 500 µg
Rekha (2018)[14]	Ekstrak etanol daun telang	Metode difusi sumur dan metode dilusi	Zona hambatan dan MIC	Hasil uji dari ekstrak etanol menunjukan aktivitas penghambatan dari ketiga bakteri. Nilai MIC dari ketiga bakteri: <i>S. aureus</i> (651.175µg), <i>P. aeruginosa</i> (637.692µg), <i>Klebsiella spp</i> (480.241µg)
Ponnusamy et al, (2010)[15]	Ekstrak petroleum eter, Etil asetat, Etanol, Aseton dan air suling ganda dari daun telang	Metode Difusi	Zona hambatan	Ekstrak etil asetat <i>C. ternatea</i> menunjukkan zona hambat maksimum terhadap <i>A. formicans</i> (18 mm), <i>A. hydrophilia</i> (19 mm), <i>B. subtilis</i> (19 mm) dan <i>P. aeruginosa</i> (21 mm) Ekstrak etanol <i>C. ternatea</i> menunjukkan zona hambat maksimum <i>A. formicans</i> (18 mm) dan <i>E. coli</i> (14 mm) Ekstrak aseton menunjukkan zona hambat maksimum <i>S. agalactiae</i> (19 mm) dan <i>K. pneumonia</i> (17 mm). Ekstrak air tidak menunjukkan aktivitas antibakteri pada semua bakteri uji.
Shahid (2009)[16]	Ekstrak air dan etanol dari eksplan daun telang	Metode difusi agar	Zona hambatan	Ekstrak etanol menunjukkan aktivitas antibakteri pada semua jenis bakteri Gram positif dan negatif yang di uji, Sedangkan Ekstrak air menunjukkan aktivitas antibakteri terhadap sejumlah spesies bakteri; <i>S. pyogenes</i> , <i>B. subtilis</i> dan <i>B. cereus</i> .
Kamilla (2009)[12]	Ekstrak metanol daun telang	Metode difusi disk dan metode dilusi	Zona hambatan dan MIC	Ekstrak metanol daun telang menunjukan aktivitas antibakteri pada semua bakteri uji dengan nilai penghambatan pada kisaran 11-21 mms edangkan nilai MIC; 3,125 mg/ml



Berbagai upaya penelitian yang dilakukan mengenai aktivitas antibakteri dari daun telang menunjukkan hasil yang berbeda-beda. Perbedaan yang signifikan dari masing-masing artikel yaitu pelarut yang digunakan serta nilai konsentrasi dari ekstrak daun telang sehingga mempengaruhi hasil yang diperoleh. Lima artikel penelitian ini menegaskan bahwa daun telang memiliki aktivitas antibakteri. Berdasarkan tabel 4 diketahui bahwa parameter uji untuk aktivitas antibakteri yaitu uji zona hambat yang terdapat pada 5 artikel, uji konsentrasi hambat minimal terdapat pada 2 artikel, sedangkan untuk parameter uji keduanya hanya dalam 2 artikel. Dari 2 artikel tersebut, semuanya membahas pengujian secara *in vitro* dengan metode difusi dan dilusi. Subjek uji dari 5 artikel ini yaitu ekstrak daun telang dengan berbagai macam pelarut (polar, semi polar dan non polar).

Pengujian zona hambat pada artikel pertama dilakukan pada bakteri *Proteus mirabilis* yang didapat dari 63 pasien, hanya 27 sampel yang teridentifikasi positif bakteri *P. mirabilis*. Dari ketiga ekstrak dengan pelarut aseton, isopropil dan petroleum eter dapat menghambat pertumbuhan bakteri *P. mirabilis*. Kandungan ekstrak dari aseton lebih tinggi dari pelarut isopropil dan petroleum eter [13].

Rekha [14], menggunakan metode difusi agar dan dilusi untuk menguji aktivitas antibakteri. Pengujian metode difusi agar menggunakan beberapa variasi konsentrasi yaitu 1,25; 2,5; 5; 10 mg/ml. Hasil pengujian dari metode difusi menunjukkan bahwa ekstrak etanol daun telang dapat menghambat bakteri gram positif (*S. aureus*) dan gram negatif (*P. aeruginosa*, *Klebsiella spp*) dengan konsentrasi tertinggi pada 10 mg/ml. Konsentrasi hambat minimum adalah konsentrasi terendah dari agen antimikroba yang menghambat pertumbuhan mikroba patogen setelah inkubasi semalaman. MIIC menghambat pertumbuhan bakteri patogen pada konsentrasi terendah sekitar 480.241 µg hingga 651.175 µg. Penelitian lain menggunakan metode difusi dan dilusi, meneliti aktivitas antibakteri pada beberapa bagian tanaman telang yaitu daun, batang, bunga, biji dan akar. Pengujian dilakukan secara *in vitro* terhadap 12 spesies bakteri dan menggunakan pelarut metanol. Hasil pengujian menunjukkan bahwa daun dan akar efektif menghambat semua organisme yang di uji. Ekstrak daun telang menghambat 12 spesies bakteri dengan kisaran penghambatan 10-21 mm pada konsentrasi 100 mg/ml. Kisaran konsentrasi hambat minimal dari ekstrak daun telang pada semua bakteri uji yaitu 3,125-100 mg/ml [12].

Nguyen *et al.*, (2011) menggunakan air mendidih karena rebusan air mendidih merupakan metode yang relevan dalam pengobatan tradisional. Pemantauan ekstrak air daun telang pada suhu 100°C selama 30 menit menunjukkan profil *cliotide* yang hampir identik sebelum dan sesudah perlakuan. Jadi siklotida dapat bertahan dari perlakuan panas selama proses persiapan rebusan dan mungkin menjadi salah satu prinsip aktif yang dikaitkan dengan nilai obat daun telang. Hasil uji *cliotide* T1 dan *cliotide* T4 menunjukkan aktivitas antibakteri yang kuat terhadap 3 bakteri yang merupakan bakteri Gram negatif (*E. coli*, *K. pneumonia*, *P. aeruginosa*) dengan nilai MIC dalam kisaran micromolar rendah, tetapi tidak efektif melawan strain bakteri Gram positif (*S. aureus* dan *E. faecalis*) [3]. Pada penelitian lainnya, mengungkapkan bahwa ekstrak air dari daun telang tidak menghambat pertumbuhan bakteri Gram negatif yang diuji, sedangkan untuk Gram



positif ekstrak air menghambat 3 strain bakteri dari semua bakteri Gram positif yang diuji (*S. pyogenes*, *B. subtilis* dan *B. cereus*). Hal ini menunjukkan perbedaan hasil dari pelarut yang sama, sedangkan untuk ekstrak etanol menghambat pertumbuhan semua bakteri Gram positif maupun negatif pada konsentrasi 10 mg/ml [16].

Ponnusamy [15] menyatakan aktivitas antibakteri dari ekstrak air daun telang tidak menunjukkan penghambatan yang signifikan dibandingkan dengan ekstrak lainnya. Ekstrak petroleum eter, Etil asetat, Aseton dan Etanol menunjukkan zona hambat terhadap patogen ikan yang diisolasi dengan diameter yang bervariasi pada konsentrasi 100 mg/ml sehingga dapat digunakan sebagai antibiotik spektrum luas karena aktif melawan gram positif dan negatif. Hasil penelitian ini mengungkapkan bahwa daun telang dapat digunakan dalam pengobatan bisul, luka, karena bakteri *P. aeruginosa* telah terlibat sebagai agen penyebab penyakit ini.

Mekanisme Molekuler Antibakteri dari Senyawa Bioaktif Daun Telang

Pada artikel ilmiah terkait mekanisme molekuler antibakteri, menggunakan beberapa metode pengujian, secara umum metode yang digunakan yaitu metode *in vitro* dan *in silico*.

Tabel 5. Mekanisme antibakteri mengganggu permeabilitas membran

Penulis	Nama senyawa	Target molekul	Metode pengujian	Hasil
He (2014) [17]	Kaempferol	Membran sel	Analisis spektroskopi Raman dan analisis kalorimetri pemindaian diferensial	Mekanisme antimikroba dari flavonoid bioaktif berinteraksi dengan daerah hidrofobik fosfolipid pada membran sel sehingga dapat membunuh bakteri <i>E. coli</i> .
Nguyen (2016) [18]	Siklotida	Membran sel	<i>Atomic force microscopy scanning</i>	Kemampuan siklotida untuk mengganggu membran bakteri dengan kinetika pembunuhan yang berbeda pada bakteri Gram negatif.
Efimova (2020) [19]	Alkaloid	saluran ion berpagar tegangan dan mekanosen sitif dalam membran sel.	Pengukuran Batas Membran dan Potensi Dipol, Kalorimetri Pemindaian Diferensial Rekonstitusi Saluran Ion Menjadi Lapisan Ganda Lipid Planar	Alkaloid yang beragam secara struktural mengubah karakteristik fisik lapisan ganda lipid (potensi batas membran dan kemas lipid) dan sifat saluran ion, maka terjadi kerusakan pada bakteri <i>S. aureus</i> .
Xu (2017) [20]	Punicalagin (tanin terhidrolisis)	Membran sel	<i>Potassium efflux</i> dan Mikroskop elektron	Punicalagin dapat meningkatkan permeabilitas membran atau mempengaruhi sistem gradien proton membran dari bakteri <i>S. aureus</i> .

Mekanisme antibakteri pada studi ini secara umum membahas beberapa mekanisme yaitu mengganggu permeabilitas membran, menghambat sintesis asam nukleat dan protein, menghambat pembentukan biofilm dan menghambat enzim



metabolik. Senyawa bioaktif dari daun telang yang diidentifikasi memiliki aktivitas antibakteri yaitu flavonoid (kaempferol, kuersetin), siklotida, b-sitosterol, alkaloid dan tanin.

Salah satu mekanisme antibakteri yaitu mengganggu permeabilitas membran sel. Empat artikel pada tabel di atas dapat menunjukkan bahwa senyawa bioaktif yang terdapat pada daun telang dapat membunuh bakteri Gram positif dan Gram negatif pada target molekul yang sama yaitu dengan mengganggu permeabilitas membran sel. Setiap artikel menggunakan berbagai metode pengujian untuk memastikan hasil yang didapat. Berdasarkan artikel di atas maka dapat diidentifikasi senyawa dari daun telang berpotensi sebagai agen antibakteri dengan target molekul pada membran sel.

Senyawa dari daun telang yang berpotensi mengganggu permeabilitas membran sel bakteri yaitu kaempferol, siklotida, alkaloid dan tanin. He [17] menggunakan metode analisis TEM dan Raman spektroskopi untuk menganalisis mekanisme molekuler pada membran sel yang merupakan target aktivitas antibakteri. Hasil analisis TEM mengkonfirmasi bahwa efek antimikroba yang lebih kuat menyebabkan tingkat kerusakan membran pada bakteri *E. coli*. Fenomena yang paling jelas adalah plasmolisis yang melibatkan aliran keluar konstituen intraseluler, yang menunjukkan perubahan dalam fluiditas dan integritas membran sel. Kaempferol menurunkan fluiditas model liposom pada konsentrasi yang lebih rendah (20%). Interaksi flavonoid dengan gugus kepala liposom yang melemahkan getaran ikatan C-H dan getaran ikatan C-C dari rantai alkil sehingga molekul kaempferol menembus daerah hidrofobik dari lapisan ganda lipid.

Penelitian sifat antimikroba siklotida yang berkaitan dengan kemampuannya untuk mengganggu membran menunjukkan bahwa turunan dari siklotida yaitu *cliotide* memberikan efek aktif terhadap bakteri Gram negatif, sementara Gram positif tidak memberikan efek. Perbedaan ini dikarenakan struktur yang berbeda dari kedua bakteri. Bakteri Gram negatif terdiri dari membran luar yang kaya akan LPS (lapisan lipopolisakarida) yang sangat anionik dan lapisan peptidoglikan tipis, sedangkan bakteri Gram positif tidak memiliki membran luar tetapi memiliki dinding sel peptidoglikan yang tebal yang dapat mencegah *cliotide* berpindah ke dalam sel dan berinteraksi dengan membran sitoplasma. Potensi aktivitas antibakteri berkorelasi dengan muatan bersih yaitu *cliotide* kationik yang bermuatan tinggi serta urutan dan struktur tersiernya, dimana *cliotide* kationik menampilkan kinetika pembunuhan yang berbeda yaitu melisis membran dengan cepat (*cliotide* T150) dan kinetika yang lebih lambat dan bertahap (*cliotide* T20)[18].

Terkait dengan senyawa bioaktif lainnya, senyawa alkaloid beserta turunannya yang beragam struktur mengubah karakteristik fisik lapisan ganda lipid (potensi batas membran dan kemasan lipid) dan pembentukan kembali sifat saluran ion yang dibentuk oleh agen antimikroba. Hal ini memberikan bukti jelas untuk regulasi fungsi saluran ion yang dimediasi oleh alkaloid dengan mengganggu inang lipid. [19]. Punicalagin (tanin terhidrolisis meningkatkan pelepasan ion K⁺, yang menunjukkan kerusakan membran pada bakteri *S. aureus*. Punicalagin dapat



meningkatkan permeabilitas membran atau mempengaruhi sistem gradien proton membran[20].

Tabel 6. Mekanisme antibakteri menghambat sintesis asam nukleat dan protein

Penulis	Nama senyawa	Target molekul	Metode pengujian	Mekanisme antibakteri
Huang (2015) [21]	Kaempferol	<i>PriA helicase</i>	Uji kolorimetri sensitif Vanadate dan quenching Fluoresensi	Flavonol kaempferol memberikan efek penghambatan terhadap aktivitas PriA dari <i>S. aureus</i> .
Chen & Huang (2011) [22]	Kaempferol dan Kuersetin	<i>DnaB Helicase</i>	Quenching Fluoresensi	Kaempferol dan kuersetin dapat menghambat pengikatan dNTP (<i>deoksiribonukleosidatrifosfat</i>) ke <i>DnaB helicase</i> dari <i>K. pneumoniae</i> .
Gonzalez (2019) [23]	Kaempferol	<i>Respon regulator HsrA(HP1043 gene)</i>	Uji pergeseran mobilitas elektroforetik, metode Mikrodilusi, dan Molekuler docking	Kaempferol diidentifikasi sebagai pengikat HsrA pada bakteri <i>Helicobacter pylori</i> , karena secara signifikan meningkatkan stabilitas termal.

Kaempferol secara umum dapat menghambat sintesis asam nukleat dan protein dengan target molekul yang berbeda-beda. Pada artikel di atas Huang [21] mengungkapkan flavonoid kaempferol memberikan efek penghambatan terhadap *Staphylococcus aureus* PriA (SaPriA). PriA merupakan protein inisiator esensial yang diperlukan untuk memulai kembali replikasi DNA pada bakteri Gram negatif. Hasil studi menjelaskan flavonoid kaempferol menurunkan konsentrasi fosfat dari hidrolisis ATP oleh SaPriA hingga 37%. Hasil fluoresensi quenching SaPriA menunjukkan kaempferol menurunkan intensitas fluoresensi protein, maka terjadi pembentukan ikatan kompleks antara kaempferol dengan SaPriA, dengan demikian kaempferol dapat mengikat SaPriA dan kemudian menghambat aktivasi ATPase-nya. Penelitian Chen & Huang [22] menggunakan Fluoresensi Quenching untuk menganalisis flavonol (kaempferol) dalam penghambatan interaksi pengikatan dNTP dari replikatif primer *DnaB helicase* dari *K. pneumoniae* (KpDnaB). Studi ini menunjukkan bahwa 10 µM flavonol (kaempferol) dapat menghambat pengikatan dNTP ke KpDnaB. Kekuatan penghambatannya tidak berkorelasi dengan dengan jumlah substituen hidroksil pada cincin aromatik dari flavonol.

Kaempferol dan kuersetin yang merupakan turunan flavonoid yang diidentifikasi menghambat aktivitas pengikatan DNA *in vitro* dari HsrA (HP1043 *gene*) yang efektif pada infeksi bakteri *Helicobacter pylori*. Senyawa flavonoid (kaempferol dan kuersetin) disebut sebagai pengikat regulator *H. pylori* HsrA karena dapat meningkatkan stabilitas termal secara signifikan berdasarkan pengujian *High-throughput screening* (HTS). Kuersetin menunjukkan aktivitas bakterisidal yang rendah jika dibandingkan dengan kaempferol yang menunjukkan aktivitas bakterisidal yang kuat. Perbedaan aktivitas bakterisidal antara kaempferol



dan kuersetin terhadap bakteri *H. pylori* dipengaruhi oleh gugus hidroksil. Menurut prediksi *in silico* ini, penghambatan aktivitas HsrA oleh flavonoid bisa jadi merupakan hasil dari penyumbatan langsung dari residu asam amino yang terlibat dalam interaksi protein-DNA dan / atau perubahan konformasi dalam domain efektor yang mengganggu kestabilan pengikat regulator ke promotor target[23].

Tabel 7. Mekanisme antibakteri menghambat pembentukan biofilm

Penulis	Nama senyawa	Target molekul	Metode pengujian	Mekanisme antibakteri
Ming (2017) [24]	Kaempferol	<i>SortaseA</i> (SrtA) dan ekspresi gen	Uji transfer energi resonansi fluoresensi (FRET) dan analisis reaksi berantai polimerase transkripsi balik waktu nyata kuantitatif (qRT-PCR)	Kaempferol mengurangi adhesi bakteri menjadi fibrinogen dengan mempengaruhi fase pelekatan pembentukan biofilm
Oh (2006) [25]	Betasitosterol-3-O-glukopiranosida	Adhesi sel	Uji penghambatan sortase dan uji pengikatan fibronektin	(BSG), turunan dari BS, menghambat adhesi sel bakteri ke fibronektin yang menunjukkan bahwa modifikasi BS diperlukan untuk mengerahkan efek antibakterinya.

Studi Ming [24] menunjukkan kaempferol memiliki efek penghambatan terhadap pembentukan biofilm dari *S. aureus*. Hasil penelitian ini menjelaskan kaempferol tidak mempengaruhi penghamatan pertumbuhan bakteri *S. aureus* akan tetapi menghambat pembentukan biofilm hingga 80% pada 64 µg/ml. Studi ini menjelaskan kaempferol mengurangi adhesi bakteri menjadi fibrinogen dengan mempengaruhi fase pelekatan pembentukan biofilm yang merupakan langkah awal dalam pembentukan biofilm. Hasilnya lainnya kaempferol mengurangi adhesi bakteri dengan memblokir aktivasi *sortase A* dan menurunkan ekspresi gen yang terkait dengan adhesi. Gen *clfA* dan *clfB* yang menyandi *Clumping factor A* (*ClfA*) dan *ClfB* tertekan sebesar 45 dan 88%. *S. aureus* memiliki dua protein pengikat fibronectin yaitu *FnBPA* dan *FnBPB*, yang masing-masing dikodekan oleh *fnbA* dan *fnbB*. Kaempferol menurunkan *fnbA* dan *fnbB* dengan tingkat penghambatan adalah 56% dan 72%. Penelitian lainnya menjelaskan modifikasi senyawa turunan β-sitosterol yaitu Betasitosterol-3-O-glukopiranosida menghambat adhesi sel bakteri ke fibronektin[25].

Tabel 8. Mekanisme antibakteri menghambat enzim metabolik secara *in silico*

Penulis	Nama senyawa	Target molekul	Metode pengujian	Parameter uji	Mekanisme antibakteri
Potshangbam (2020)[26]	Kaempferol	<i>dihydropteroyl synthase</i> (DHPS)	Studi dinamika molekuler dan Docking	Skor docking, energi ikatan bebas	Kaempferol memiliki potensi menghambat <i>mutan</i> yang resisten terhadap sulfonamida.

Studi Potshangbam [26] menggunakan metode *in silico* untuk mengidentifikasi target terapeutik kaempferol. Studi memfokuskan efektivitas kaempferol sebagai alternatif pengobatan pada bakteri *Mycobacterium leprae* yang



resisten terhadap antibiotik golongan sulfonamida. Hasil docking menunjukkan kaempferol efektif menghambat enzim sintase dihidropteroat (DHPS), kaempferol memiliki mode pengikatan dan konformasi yang serupa dengan interaksi penstabil yang serupa. Kaempferol memiliki tiga ikatan hidrogen tulang punggung dan rantai samping asam amino pada kantong pABA. Studi dinamika molekuler, volume poket dan analisis jaringan residu menunjukkan bahwa penyebab resistensi obat terhadap bakteri *M. leprae* adalah terjadi peningkatan ukuran volume kantong pABA. Perbandingan interaksi yang dihitung serta energi bebas pengikatan menunjukkan bahwa kaempferol dapat mengikat lebih baik daripada dapson, karena ikatan hidrogen yang lebih stabil dan interaksi hidrofobik yang diamati pada kompleks kaempferol DHPS, maka kaempferol memiliki potensi untuk mengatasi resistensi obat akibat mutasi.

4. KESIMPULAN

Berdasarkan hasil studi yang dilakukan mekanisme molekuler antibakteri dari dari telang, maka dapat disimpulkan bahwa: Pertama, ekstrak daun telang dengan berbagai jenis pelarut dapat memberikan penghambatan pertumbuhan terhadap bakteri Gram positif dan Gram negatif. Kedua, kandungan kimia dari daun telang yaitu senyawa turunan flavonoid (kaempferol, kuersetin), senyawa turunan peptida (siklotida), senyawa steroid (β -sitosterol, taraxerol), *D*-Lactone, *Essential oil*, *mucilage*, *ascorbic acid*, *reduced glutathione*, *carotenoid*, senyawa alkaloid dan tanin. Ketiga, mekanisme molekuler antibakteri berdasarkan kandungan kimia dari daun telang berpotensi mengganggu permeabilitas membran, menghambat sintesis asam nukleat dan protein serta menghambat pembentukan biofilm.

5. DAFTAR PUSTAKA

- [1] Kemenkes RI, Profil Kesehatan Indonesia. Jakarta: Kementerian Kesehatan Republik Indonesia, 2019.
- [2] D. C. Oliveira, A. Tomasz, and H. De Lencastre, "Secrets of success of a human pathogen: Molecular evolution of pandemic clones of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*," *Lancet Infect. Dis.*, vol. 2, no. 3, pp. 180–189, 2002, doi: 10.1016/S1473-3099(02)00227-X.
- [3] G. K. T. Nguyen et al., "Discovery and characterization of novel cyclotides originated from chimeric precursors consisting of albumin-1 chain a and cyclotide domains in the Fabaceae family," *J. Biol. Chem.*, vol. 286, no. 27, pp. 24275–24287, 2011, doi: 10.1074/jbc.M111.229922.
- [4] B. Gollen, J. Mehla, and P. Gupta, "Clitoria ternatea Linn: A Herb with Potential Pharmacological Activities: Future Prospects as Therapeutic Herbal Medicine," *J. Pharmacol. Reports*, vol. 3, no. 1, pp. 1–8, 2018.
- [5] R. Hendra, S. Ahmad, A. Sukari, M. Y. Shukor, and E. Oskoueian, "Flavonoid analyses and antimicrobial activity of various parts of *Phaleria macrocarpa* (Scheff.) Boerl fruit," *Int. J. Mol. Sci.*, vol. 12, no. 6, pp. 3422–3431, 2011, doi: 10.3390/ijms12063422.
- [6] J. Makasana, B. Z. Dholakiya, N. A. Gajbhiye, and S. Raju, "Extractive determination of bioactive flavonoids from butterfly pea (*Clitoria ternatea*)



- Linn.),” *Res. Chem. Intermed.*, vol. 43, no. 2, pp. 783–799, 2017, doi: 10.1007/s11164-016-2664-y.
- [7] A. Kumar et al., “Extraction, Phytochemical Screening, Separation and Characterisation of Bioactive Compounds From Leaves Extracts of *Clitoria ternatea* Linn. (Aparajita),” *Int. J. Res. Ayurveda Pharm.*, vol. 3, no. 5, pp. 70–77, 2016, doi: 10.7897/2277-4343.075198.
- [8] N. Maity, N. Nema, B. Sarkar, and P. Mukherjee, “Standardized *Clitoria ternatea* leaf extract as hyaluronidase, elastase and matrix-metalloproteinase-1 inhibitor,” *Indian J. Pharmacol.*, 2012, doi: 10.4103/0253-7613.100381.
- [9] J. Sivaprabha, J. Supriya, S. Sumathi, P. R. Padma, R. Nirmaladevi, and P. Radha, “A study on the levels of nonenzymic antioxidants in the leaves and flowers of *Clitoria ternatea*,” *Anc. Sci. Life*, vol. 27, no. 4, pp. 28–32, 2008.
- [10] E. K. Gilding et al., “Gene coevolution and regulation lock cyclic plant defence peptides to their targets,” *New Phytol.*, 2016, doi: 10.1111/nph.13789.
- [11] A. G. Poth et al., “Discovery of cyclotides in the Fabaceae plant family provides new insights into the cyclization, evolution, and distribution of circular proteins,” *ACS Chem. Biol.*, vol. 6, no. 4, pp. 345–355, 2011, doi: 10.1021/cb100388j.
- [12] L. Kamilla, S. M. Mansor, S. Ramanathan, and S. Sasidharan, “Antimicrobial activity of *Clitoria ternatea* (L.) extracts,” *Pharmacologyonline*, 2009.
- [13] S. Dhanasekaran, A. Rajesh, T. Mathimani, S. Melvin Samuel, R. Shanmuganathan, and K. Brindhadevi, “Efficacy of crude extracts of *Clitoria ternatea* for antibacterial activity against gram negative bacterium (*Proteus mirabilis*),” *Biocatal. Agric. Biotechnol.*, vol. 21, no. September, p. 101328, 2019, doi: 10.1016/j.bcab.2019.101328.
- [14] S. R. Rekha, M. Kulandhaivel, and K. V. Hridhya, “Antibacterial efficacy and minimum inhibitory concentrations of medicinal plants against wound pathogens,” *Biomed. Pharmacol. J.*, 2018, doi: 10.13005/bpj/1368.
- [15] S. Ponnusamy, W. E. Gnanaraj, J. M. Antonisamy, V. Selvakumar, and J. Nelson, “The effect of leaves extracts of *Clitoria ternatea* Linn against the fish pathogens,” *Asian Pac. J. Trop. Med.*, 2010, doi: 10.1016/S1995-7645(10)60173-3.
- [16] M. Shahid, A. Shahzad, and M. Anis, “Antibacterial potential of the extracts derived from leaves and in vitro raised calli of medicinal plants *Pterocarpus marsupium* Roxb., *Clitoria ternatea* L., and *Sanseveiria cylindrica* Bojer ex Hook,” *Orient. Pharm. Exp. Med.*, vol. 9, no. 2, pp. 174–181, 2009, doi: 10.3742/opem.2009.9.2.174.
- [17] M. He, T. Wu, S. Pan, and X. Xu, “Antimicrobial mechanism of flavonoids against *Escherichia coli* ATCC 25922 by model membrane study,” *Appl. Surf. Sci.*, vol. 305, pp. 515–521, 2014, doi: 10.1016/j.apsusc.2014.03.125.
- [18] K. N. T. Nguyen, G. K. T. Nguyen, P. Q. T. Nguyen, K. H. Ang, P. C. Dedon, and J. P. Tam, “Immunostimulating and Gram-negative-specific antibacterial cyclotides from the butterfly pea (*Clitoria ternatea*),” *FEBS J.*, vol. 283, no. 11, pp. 2067–2090, 2016, doi: 10.1111/febs.13720.



- [19] S. S. Efimova, A. A. Zakharova, and O. S. Ostroumova, "Alkaloids Modulate the Functioning of Ion Channels Produced by Antimicrobial Agents via an Influence on the Lipid Host," *Front. Cell Dev. Biol.*, vol. 8, no. June, pp. 1–16, 2020, doi: 10.3389/fcell.2020.00537.
- [20] Y. Xu et al., "Antimicrobial Activity of Punicalagin Against *Staphylococcus aureus* and Its Effect on Biofilm Formation," *Foodborne Pathog. Dis.*, vol. 14, no. 5, pp. 282–287, 2017, doi: 10.1089/fpd.2016.2226.
- [21] Y. H. Huang, C. C. Huang, C. C. Chen, K. J. Yang, and C. Y. Huang, "Inhibition of *Staphylococcus aureus* PriA Helicase by Flavonol Kaempferol," *Protein J.*, vol. 34, no. 3, pp. 169–172, 2015, doi: 10.1007/s10930-015-9609-y.
- [22] C. C. Chen and C. Y. Huang, "Inhibition of *klebsiella pneumoniae* dnaB helicase by the flavonol galangin," *Protein J.*, vol. 30, no. 1, pp. 59–65, 2011, doi: 10.1007/s10930-010-9302-0.
- [23] A. González et al., "Identifying potential novel drugs against *Helicobacter pylori* by targeting the essential response regulator HsrA," *Sci. Rep.*, vol. 9, no. 1, pp. 1–13, 2019, doi: 10.1038/s41598-019-47746-9.
- [24] D. Ming et al., "Kaempferol inhibits the primary attachment phase of biofilm formation in *Staphylococcus aureus*," *Front. Microbiol.*, vol. 8, no. NOV, pp. 1–11, 2017, doi: 10.3389/fmicb.2017.02263.
- [25] K. B. Oh, M. N. Oh, J. G. Kim, D. S. Shin, and J. Shin, "Inhibition of sortase-mediated *Staphylococcus aureus* adhesion to fibronectin via fibronectin-binding protein by sortase inhibitors," *Appl. Microbiol. Biotechnol.*, vol. 70, no. 1, pp. 102–106, 2006, doi: 10.1007/s00253-005-0040-8.
- [26] A. M. Potshangbam, R. S. Rathore, and P. Nongdam, "Discovery of sulfone-resistant dihydropteroate synthase (DHPS) as a target enzyme for kaempferol, a natural flavanoid," *Heliyon*, vol. 6, no. 2, p. e03378, 2020, doi: 10.1016/j.heliyon.2020.e03378.

