

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

2.1 *Streptococcus pyogenes*

Klasifikasi

Kingdom : *Bacteria*

Filum : *Firmicutes*

Kelas : *Bacilli*

Ordo : *Lactobacillaceae*

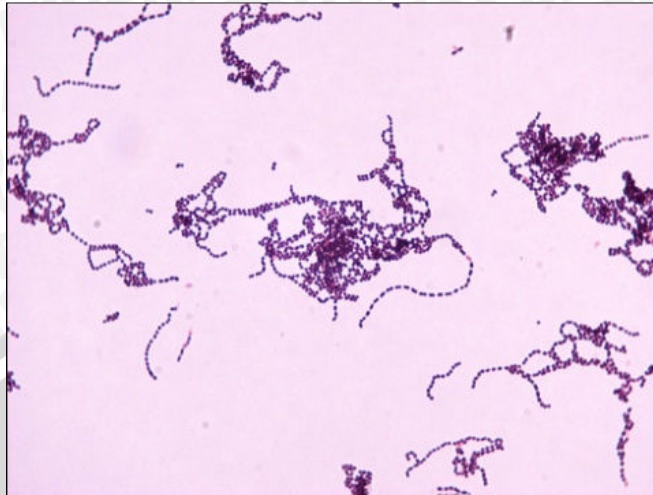
Famili : *Streptococcaceae*

Genus : *Streptococcus*

Spesies : *Streptococcus pyogenes* (Ferretti *et al.*, 2001)

2.2.1 Morfologi dan Identifikasi

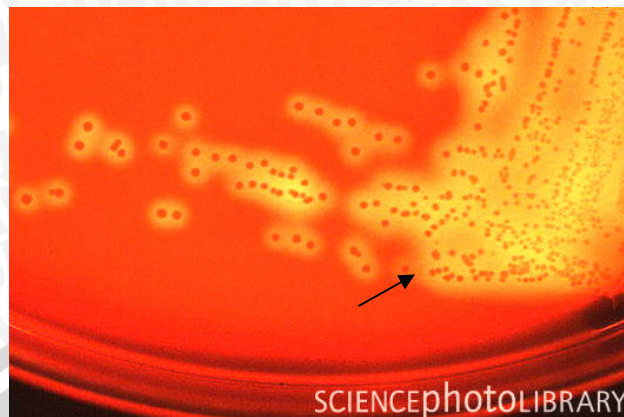
Streptococcus mempunyai bentuk bulat atau rantai panjang karena kuman membelah pada sumbu vertikal, kadang-kadang berkapsul. Diameternya berkisar antara 0,5-1 μm . Bakteri yang termasuk golongan *Streptococcus* dibagi menjadi tiga golongan berdasarkan hemolisisnya dalam agar darah: α -hemolitik (hemolisis sebagian), β -hemolitik (hemolisis seluruhnya), dan γ -hemolitik (tidak terhemolisis). *Streptococcus pyogenes* merupakan bakteri gram positif grup A yang bersifat β -hemolitik serta katalase-negatif, dan dapat menjadi gram negatif pada bakteri yang telah tua, serta pada bakteri yang telah difagosit oleh leukosit.



Gambar 2.1 *Streptococcus pyogenes* pada pewarnaan Gram. Pada gambar ini tampak bakteri gram positif berbentuk bulat dan tersusun seperti rantai. (www.proprofs.com/flashcards/upload/a6597135.jpg)

Habitat *Streptococcus pyogenes* utamanya adalah kulit, mukosa, dan saluran pernapasan. Bakteri ini mengkomposisi sekitar 25 % dari keseluruhan flora normal dalam rongga mulut (Todar, 2008) dan dapat juga ditemukan dalam *dental plaque* (Vichayanrat *et al.*, 2005). *Streptococcus pyogenes* dapat mudah ditemukan pada membran mukosa yang mengalami ulserasi dan membentuk bulla. Jika tersebar dalam udara bebas, *Streptococcus pyogenes* dapat bertahan selama beberapa lama dalam debu. (Todar, 2008)

Koloni *streptococcus* tampak kecil-kecil dengan ukuran kurang dari 1 mm pada agar darah yang dikulturkan selama 18-24 jam. Koloni berbentuk bulat seperti bintik-bintik kecil dengan warna bening sampai *opaque*. Galur dari *streptococcus* grup A dapat dibagi lagi berdasarkan sifat koloidnya menjadi *matt*, *glossy*, dan *mucoid*.



Gambar 2.2 *Streptococcus pyogenes* pada uji hemolisis. Pada uji ini tampak β -hemolitik (hemolisis seluruhnya) dengan terjadinya lisis pada kultur darah dan disekitar koloni bakteri berwarna jernih sampai *opaque* (<http://www.sciencephoto.com/media/12907/enlarge>)

Pengambilan spesimen bakteri ini untuk membedakannya dari bakteri lain adalah sebagai berikut.

1. Dari spesimen dilakukan pewarnaan gram untuk membedakan gram positif dan negatif.
2. Spesimen diinokulasi pada medium cair, diinkubasi, kemudian ditanam dalam *blood agar plate* (agar darah) untuk melihat sifat hemolisisnya.
3. Dari hasil biakan dilakukan tes katalase untuk membedakan bakteri *streptococcus* dan *staphylococcus*. Selain itu dapat juga dilakukan tes serologis terhadap karbohidrat C spesifik dan protein M.
4. Dilakukan uji saring untuk membedakan *streptococcus* grup A dengan *streptococcus* grup lainnya, yaitu dengan cakram basitrasin.

(Dzen dkk., 2003)

2.2.2 Penentu Patogenitas dan Toksin

Bakteri *Streptococcus pyogenes* menghasilkan sejumlah enzim dan eksotoksin yang merupakan substansi biologis aktif sebagai berikut:

- a. Streptokinase: enzim proteolitik yang dapat melakukan lisis terhadap fibrin
- b. Hyaluronidase: menyerang materi-materi yang menyatukan jaringan ikat sehingga meningkatkan permeabilitas bakteri
- c. DNase: merusak DNA selular
- d. Hemolisin: *phage-mediated*, penyebab ruam eritem pada kulit pada *scarlet fever*.

Kombinasi enzim dan eksotoksin yang dimiliki oleh *Streptococcus pyogenes* menentukan tingkat patogenitas bakteri ini (Samaranayake, 2007).

Streptococcus pyogenes memiliki sejumlah faktor virulensi antara lain:

1. M protein, *fibronectin binding protein* (protein F), dan *lipoteichoic acid* untuk adhesi. M protein merupakan antibodi yang terbentuk berumur panjang. Sifat toksisitasnya meningkat dengan adanya streptolisin O, DNase, streptokinase, dan hyaluronidase.
2. Kapsul *hyaluronic acid* yang menghambat fagositosis
3. Invasins
 - a. Streptokinase: menyebabkan darah beku menjadi lisis, bekerja dengan mengaktifkan perubahan plasminogen menjadi plasmin
 - b. Streptodornase: suatu enzim yang melakukan depolimerisasi DNA dan berfungsi untuk menghancurkan eksudat yang kental serta fibrin-fibrin.
 - c. Hyaluronidase: menghancurkan asam hialuronat pada kapsul bakteri sendiri serta asam hialuronat pada hospes; disebut juga sebagai faktor penyebaran karena mempunyai efek litik pada jaringan subkutan

- d. Streptolisin O dan S: toksin yang merupakan dasar sifat beta-hemolisis. Streptolisin O ialah racun sel yang berpotensi memengaruhi banyak tipe sel termasuk neutrofil, platelet, dan organella subcel. Streptolisin O bersifat meracuni jantung (kardiotoksik).
4. Eksotoksin dalam bentuk toksin pyrogenic (erythrogenic). (Dzen *dkk.*, 2003; Todar, 2008)

2.2.3 Media Perbenihan

Kultur *Streptococcus pyogenes* secara *in vitro*, memerlukan media yang kaya akan zat pertumbuhan, contohnya pada agar darah. *Streptococcus* tumbuh dengan baik pada medium yang diperkaya (*enriched medium*), yaitu medium yang mengandung darah, serum, atau transudat misalnya asites. pH yang dibutuhkan adalah 7,4-7,6 dengan suhu optimal 37° C (Dzen *dkk.*, 2003). Selain itu, perlu ditambahkan CO₂ sebesar 10 % karena bakteri ini juga bersifat anaerob fakultatif. Sebagai gologan *streptococcus* yang memiliki sifat β -hemolitik, kultur bakteri ini pada agar darah akan menunjukkan zona hemolisis yang translusen. Lisis darah ini disebabkan kandungan hemolisin dalam Streptolisin O dan Streptolisin S; khususnya streptolisin S yang bersifat nonantigenik (Samaranayake, 2007).

2.2.4 Struktur Antigenik

Bakteri *Streptococcus pyogenes* mempunyai antigen karbohidrat C spesifik. Antigen tersebut terdiri atas percabangan polimer L-rhamnosa dan N-asetil D-glukosamin. Selain itu, bakteri ini bersifat resisten terhadap fagositosis

bila dalam darah tidak terdapat antibodi yang spesifik terhadap protein M yang dihasilkan oleh bakteri ini. Protein M ini terletak pada permukaan luar dinding sel dan bersifat tahan asam dan panas.

Streptococcus pyogenes memiliki komponen antigen T yang bersifat resisten terhadap tripsin dan pepsin. Namun, antigen R dapat dirusak oleh pepsin namun tidak rusak oleh tripsin. Antigen T tidak berhubungan dengan sifat virulensi bakteri (Dzen dkk., 2003).

Streptolisin O yang dihasilkan oleh *Streptococcus pyogenes* bersifat toksik terhadap sel otot jantung dan leukosit. Penyuntikan streptolisin pada hewan dapat menimbulkan kematian yang disebabkan oleh kerusakan sel miokard. Streptolisin O dirusak oleh oksigen, tetapi dengan bahan reduktor sifat streptolisin O dapat dikurangi. Pada medium agar darah, Streptolisin O bertanggung jawab pada proses hemolisis dari *deep culture* dan bersifat antigenic.

Streptolisin S bersifat stabil terhadap oksigen dan juga bersifat antigenic. Komponen ini dapat melakukan lisis terhadap sel darah merah, sel darah putih, protoplast dan *L forms*. Pada pembiakan bakteri dalam medium agar darah, streptolisin S bertanggung jawab pada proses hemolisis sel darah merah pada permukaan maupun pada *deep culture* (Dzen dkk., 2003)

2.2.5 Gambaran Klinis

Sejumlah penyakit dan bentuk klinis dapat disebabkan oleh *Streptococcus pyogenes* secara langsung maupun tidak langsung. Meskipun bakteri ini tidak menimbulkan penyakit secara langsung dalam rongga mulut, keberadaan *Streptococcus pyogenes* sebagai patogen perlu tetap diperhatikan

karena kondisi patologis tertentu dapat memberikan kesempatan bagi bakteri ini untuk berkembang dan menimbulkan masalah. Berikut ini adalah penyakit-penyakit yang ditimbulkannya:

a. Abses dentoalvolar

Inflamasi lanjutan setelah terjadinya pulpitis pada gigi yang melibatkan koinfeksi *Prevotella berpigmen* dan *Porphyromonas*, *Fusobacterium spp.* dan *Peptostreptococcus spp.* Bakteri anaerob yang paling sering terisolasi adalah *Streptococcus pyogenes* dan *Staphylococcus aureus* (Jalali, 2011).

b. Cellulitis

Abses periapikal yang mengalami eksaserbasi memiliki kemungkinan untuk berkembang menjadi cellulitis ataupun osteomyelitis. Bila kandungan abses yang purulen menyebabkan perforasi korteks dan menyebar ke jaringan lunak, terjadilah cellulitis (Neville *et al.*, 2002)

c. *Streptococcal* gingivitis atau gingivostomatitis

Merupakan suatu kondisi akut yang ditandai dengan demam, *malaise*, dan sakit yang disertai dengan inflamasi akut, *diffuse*, merah, bengkak dan terkadang disertai dengan pembentukan abses pada gingiva. (Cicek Y *et al.*, 2004). *Streptococcus pyogenes* menyusun 20.6% dari insiden gingiva yang mengalami streptococcal gingivitis. (Egwari *et al.*, 2009)

d. Periodontitis

Periodontitis didefinisikan sebagai sebuah penyakit inflamasi pada jaringan-jaringan pendukung gigi yang disebabkan oleh mikroorganisme spesifik yang menyebabkan destruksi ligamen periodontal dan tulang alveolar yang progresif, terbentuknya poket periodontal, resesi gingiva,

atau keduanya.(Newman, 2006). *Streptococcus pyogenes* menyusun 12.8% dari insiden jaringan periodontal yang mengalami periodontitis. (Egwari *et al.*, 2009)

2.2 *Persea gratissima* Gaertn

2.2.1 Taksonomi *Persea gratissima* Gaertn

Sistematika tumbuhan alpukat sebagai berikut:

Kingdom	: Plant
Divisi	: <i>Spermatophyta</i>
Sub divisi	: <i>Angiospermae</i>
Kelas	: <i>Dicotyledonae</i>
Ordo	: <i>Ranales</i>
Famili	: <i>Lauraceae</i>
Genus	: <i>Persea</i>
Spesies	: <i>Persea americana</i> Mill
Sinonim	: <i>Persea gratissima</i> Gaertn (Dalimartha, 2008).

2.2.2 Nama daerah

Di Indonesia, alpukat banyak dikenal dengan berbagai nama diantaranya: avokat, advokat, apokat, adpokat, alpokat (Sumatera); apuket, alpuket (Sunda); apokat, avokat (Jawa); apokad, apuket, plokat (Hutapea *et al.* 2001).

2.2.3 Morfologi dan Karakteristik *Persea gratissima* Gaertn



Gambar 2.3 Tanaman Alpkat.

(<https://rumahkeboncengkeh.wordpress.com/tag/tanaman/>,2012)

Pohon alpkat tumbuh liar di hutan-hutan, dapat juga ditanam di kebun dan di pekarangan yang lapisan tanahnya gembur dan subur serta tidak tergenang air. Pohon ini dapat berbuah di dataran rendah, namun hasil akan memuaskan bila ditanam pada ketinggian 200-1.000 m di atas permukaan laut (dpl), pada daerah tropik hingga subtropik yang memiliki curah hujan tinggi (Yuniarti, 2008).

Pohon alpkat kecil, dengan tinggi 3-10 meter, berakar tunggang dengan ranting berambut halus. Daun alpkat tunggal, bertangkai dengan panjang berkisar 1.5-5 cm, kotor dan letak berdesakan di ujung ranting. Bila dilihat dari segi morfologi, maka daun alpkat berbentuk bundar telur memanjang, tebal, ujung dan pangkal daun runcung, tepi rata terkadang agak menggulung ke atas dan tampak bertulang menyirip. Panjang daun sekitar 15 cm dengan lebar kurang lebih 7 cm. Cara membedakan antara daun alpkat yang sudah tua dengan yang masih muda yakni dengan melihat warna dan rambut daun, daun yang masih

muda berwarna kemerahan dan berambut rapat, sedangkan daun yang sudah tua berwarna hijau dan gundul (Albumie, 2007).

Tempat pertumbuhan tanaman alpukat membutuhkan beberapa syarat yang cukup rumit, yakni curah hujan minimum 750-1000 mm/tahun, membutuhkan angin dengan kecepatan dibawah 62 km/jam, sinar matahari sekitar 40%-80%, suhu optimal 12,8 C-28,3 C dan keasaman tanah dengan pH 5,6-6,4. Pertumbuhan tanaman ini juga dipengaruhi oleh ketinggian tempat. Meskipun dapat tumbuh di dataran rendah dan dataran tinggi, namun hasil yang memuaskan didapatkan pada penanaman dengan ketinggian 200-1000 meter diatas permukaan laut (Prihatman, 2000).

Tanaman alpukat terdiri dari tiga keturunan antara lain : Ras Meksiko, Ras Guatemala, dan Ras Hindia Barat. Ketiganya memiliki karakteristik daun, buah, biji, dan pohon yang cukup berbeda. Hal ini dipengaruhi oleh cuaca, iklim, keadaan tanah, angin dan sinar matahari yang berbeda- beda dari daerah tanam (Prihatman, 2000)



Gambar 2.4 Daun alpukat

(<http://www.google.com/imgres?imgurl=http://1.bp.blogspot.com/.2012>)

2.2.4 Komponen Antibakteri *Persea gratissima Gaertn*

Hingga saat ini kandungan kimia daun alpukat yang diketahui sebagai antibakteri adalah beberapa zat yang dikandung yaitu alkaloid, flavonoid dan polifenol (Wiar, 2002).

2.2.5 Mekanisme Kerja Bahan Aktif *Persea gratissima Gaertn*

2.2.5.1 Alkaloid

Alkaloid merupakan senyawa nitrogen heterositik yang banyak ditemukan di alam. Biasanya berbentuk cair, tidak berwarna, rasanya sangat pahit dan asam. Alkaloid larut dalam alkohol, tetapi tidak/sedikit larut dalam air. Contoh dari alkaloid adalah atropin, morfin, nikotin, quinin, kafein, kokain, dan strikin (Lenny, 2006).

Alkaloid dikaitkan dengan hambatan replikasi DNA bakteri yaitu dengan menghambat aktivitas enzim yang berperan pada proses pengarahannya nukleotida pada pita DNA tunggal induk sebagai cetakannya. Adanya gangguan replikasi DNA menyebabkan gangguan pula pada pembelahan sel. Perubahan pada DNA bakteri akan menyebabkan perubahan pada struktur bakteri. Selain itu sintesa protein untuk metabolisme bakteri maupun untuk sintesa dinding sel akan terhambat. Pada akhirnya pertumbuhan bakteri akan terhambat (Naim, 2005).

2.2.5.2 Flavonoid

Flavonoid adalah suatu kelompok senyawa fenol yang terbesar ditemukan di alam. Senyawa-senyawa ini merupakan zat warna merah, ungu, kuning, dan biru yang ditemukan dalam tumbuh-tumbuhan. Sebagian besar senyawa flavonoid ditemukan dalam bentuk glikosida. Glikosida adalah

kombinasi antara suatu gula dan suatu alkohol yang saling berikatan melalui ikatan glikosida (Lenny, 2006). Flavonoid bisa diekstraksi dengan menggunakan pelarut air, metanol dan etanol (Darusman, 2007).

Mekanisme kerja senyawa antibakteri golongan fenolik dari tanaman di antaranya dapat bereaksi dengan lapisan fosfolipid pada membran sel, menyebabkan gangguan permeabilitas membran sel atau perubahan komponen asam-asam lemak (kandungan fosfolipid), selanjutnya terjadi kebocoran parsial isi sitoplasma, sehingga sel bakteri tidak dapat berkembang biak (bakteristatik) (Murhadi, 2010).

2.2.5.3 Polifenol

Diduga zat dalam daun alpukat yang berkhasiat untuk menghambat atau membunuh mikroba adalah polifenol dan turunannya (Kun *et al.*, 2002). Senyawa fenol yang terdapat dalam polifenol dapat merupakan senyawa monohidroksi atau polihidroksi fenolik terikat sebagai senyawa glikosida, protein atau dengan alkolid. Senyawa ini pada proses ekstraksi akan ditemukan dalam fraksi air ataupun dalam fraksi pelarut polar lainnya, tetapi karena polifenol dalam daun alpukat adalah senyawa yang mudah larut dalam alkohol maka untuk mengekstraksinya menggunakan pelarut alkohol. Senyawa polifenol mempunyai mekanisme antibakteri melalui penghambatan enzim mikroorganisme yaitu pada enzim thiclase (enzim sulfhidril). Terhambatnya enzim thiolase menyebabkan tidak terjadinya proses oksidasi gugus sulfhidril (gugus-SH). Padahal proses oksidasi gugus sulfhidril ini berperan dalam pembentukan ikatan disulfida pada struktur sekunder protein akan rusak sehingga menyebabkan terjadinya denaturasi protein bakteri. Selain itu, polifenol merupakan senyawa lipofilik yang

dapat merusak membran sel dari bakteri. Kerusakan membran sel bakteri akan menyebabkan nutrisi-nutrisi penting yang diperlukan kuman untuk pembentukan energi tidak dapat masuk, akibatnya kuman akan mati karena tidak adanya energi dalam tubuhnya (Cowan, 1999).

2.3 Uji Kepekaan Bakteri terhadap Antibakteri

Uji kepekaan bakteri terhadap antibakteri secara *in vitro* pada dasarnya dapat dilakukan melalui dua cara, yaitu metode dilusi dan metode difusi (Dzen dkk., 2003).

2.3.1 Metode Dilusi

Uji dilusi ada dua macam, yaitu dilusi tabung dan dilusi agar:

a. Dilusi Tabung

Cara ini digunakan untuk menentukan KHM (Kadar Hambat Minimal) dan KBM (Kadar Bunuh Minimal) dari obat antibakteri. Prinsip dari metode dilusi yaitu menggunakan satu seri tabung reaksi dan sejumlah sel mikroba yang diuji, kemudian masing-masing tabung diisi obat yang telah diencerkan secara serial, selanjutnya seri tabung diinkubasi pada suhu 37°C selama 18-24 jam dan diamati terjadinya kekeruhan pada tabung. Konsentrasi terendah obat pada tabung yang ditunjukkan dengan hasil biakan yang mulai tampak jernih adalah KHM obat. Biakan dari semua tabung jernih diinokulasi pada agar padat, diinkubasikan dan keesokan harinya diamati ada tidaknya koloni yang tumbuh. Konsentrasi terendah obat pada biakan padat yang ditunjukkan dengan tidak adanya pertumbuhan koloni adalah KBM dari obat uji itu (Dzen dkk., 2003).

b. Dilusi Agar

Terdapat satu cara lain yang digunakan apabila Kadar Hambat Minimum (KHM) dengan metode dilusi tabung tidak terlihat tingkat kekeruhannya, yaitu menggunakan cara dilusi agar. Pada metode dilusi agar, cawan yang telah disterilisasi diisi dengan volume yang disesuaikan dari agen antibakteri dan ditambahkan agar cair dengan suhu 42°-45°C, yang dituangkan ke dalam 100-mm plastik steril cawan petri bulat atau persegi dan dibiarkan mengeras (Jorgensen *et al.*, 1999). Untuk mengontrol pertumbuhan, cawan mengandung obat bebas atau kontrol bahan, agar juga disiapkan. Semua agar telah tercampur konsentrasi dituangkan ke cawan dengan kedalaman dari 3 atau 4 mm (20 sampai 25 ml agar-agar per cawan bulat dan 30 ml untuk pelat persegi). Ukuran inokulum, secara substansial dapat mempengaruhi penentuan *Minimum Inhibitory Concentration* (MIC). Oleh karena itu standarisasi inokulum diperlukan untuk memperoleh hasil yang akurat. Inokulum akhir direkomendasikan untuk dilusi agar 10⁴ CFU per tetes. Ini dapat dicapai dalam salah satu dari dua cara, empat atau lima koloni diambil dari pertumbuhan semalam pada media padat dan diinokulasi ke dalam 4 sampai 5 ml *broth* yang mendukung pertumbuhan yang baik. *Broth* selanjutnya diinokulasi pada 35°C sampai terlihat tampak keruh dan kemudian suspensi diencerkan sampai kekeruhan yang sesuai dengan kekeruhan dari barium sulfat atau setara 0.5 standart McFarland kekeruhan ($\pm 10^8$ CFU/ml). Standart McFarland dapat dibeli atau dapat dibuat seperti yang dijelaskan oleh NCCLS. Keakuratan kepadatan standart harus diverifikasi dengan menggunakan spektrofotometer (Jorgensen *et al.*, 1999).

Sedangkan cara untuk menentukan antibakteri dengan menempatkan cawan pada latar belakang gelap dan memeriksa cawan untuk melihat pertumbuhan

yang terhambat pada konsentrasi terendah, yang dicatat sebagai *Minimum Inhibitory Concentration* (MIC). Apabila pertumbuhan pada inokulum koloni tunggal atau tingkat kekeruhannya samar maka tidak dianggap sebagai pertumbuhan. Oleh karena itu, *Minimum Inhibitory Concentration* (MIC), diartikan pada konsentrasi terendah menyebabkan pertumbuhan terhambat (kolonisasi kurang dari 3 CFU). Kelebihan dari pengujian dengan metode dilusi agar, yaitu pengujian metode ini dapat digunakan sebagai referensi untuk mengevaluasi secara akurat dibandingkan dengan metode pengujian lainnya. Disamping itu, pengujian yang berkelanjutan dari sejumlah isolat yang hanya menggunakan sedikit obat adalah efisien dan terjadilah kontaminasi lebih mudah terdeteksi dengan metode dilusi agar daripada metode dilusi tabung. (Jorgensen *et al.*, 1999).

2.3.2 Metode Difusi

Metode difusi bertujuan untuk menguji efektifitas beberapa bahan antibakteri terhadap bakteri. Media padat diinokulasi dengan bakteri, pada media tersebut dibuat sumuran lalu bahan antibakteri yang akan diujikan diletakkan pada sumuran kemudian diinkubasi, selanjutnya diamati adanya daerah hambatan di sekeliling tempat diletakkannya bahan antibakteri tersebut. Daerah atau zona hambatan itu yang menjadi indikator kepekaan bakteri uji terhadap bahan antibakteri (Bagg *et al.*, 2006).

2.4 Mekanisme Kerja Antibakteri

Mekanisme aksi obat antibakteri dapat dikelompokkan dalam empat kelompok utama menurut Brooks *et al.*, 2004:

2.4.1 Penghambatan terhadap Sintesis Dinding Sel

Bakteri mempunyai lapisan luar yang rigid, yakni dinding sel, berfungsi mempertahankan bentuk mikroorganisme dan pelindung sel bakteri, yang mempunyai tekanan osmotik internal yang tinggi. Trauma pada dinding sel atau penghambatan pembentukannya, menimbulkan lisis pada sel. Semua obat β -lactam menghambat sintesis dinding sel bakteri dan oleh karena itu aktif melawan pertumbuhan bakteri. Obat β -lactam misalnya basitrasin, sefalosporin, sikloserin, penisilin, dan vankomisin (Brooks *et al.*,2004).

2.4.2 Penghambatan terhadap Fungsi Membran Sel

Sitoplasma semua sel hidup dibatasi oleh membran sitoplasma, yang berperan sebagai barrier permeabilitas selektif, membawa fungsi transport aktif, dan kemudian mengontrol komposisi internal sel. Jika fungsi integritas membran sitoplasma rusak, makromolekul dan ion keluar dari sel, kemudian sel rusak atau terjadi kematian. Obat yang termasuk golongan ini misalnya amfoterisin B, kolistin, imidasol, triasol, polien, polimiksin (Brooks *et al.*,2004).

2.4.3 Penghambatan terhadap Sintesis Protein

Telah diketahui bahwa eritromisin, linkomisin, tetrasiklin, aminoglikosida, dan kloramfenikol dapat menghambat sintesis protein pada bakteri. Mekanisme yang tepat tidak seluruhnya diketahui. Bakteri mempunyai 70S ribosom, sedangkan sel mamalia mempunyai 80S ribosom. Sub unit masing-masing tipe ribosom, komposisi kimianya, dan spesifikasi fungsinya berbeda, bisa untuk

menerangkan mengapa antibakteri dapat menghambat sintesis protein dalam ribosom bakteri tanpa berpengaruh pada ribosom mamalia (Brooks *et al.*, 2004).

2.4.4 Penghambatan terhadap Sintesis Asam Nukleat

Obat yang bekerja dengan menghambat sintesis asam nukleat misalnya kuinolon, asam nalidiksat, dan rifampin. Rifampin menghambat pertumbuhan bakteri dengan cara berikatan kuat dengan DNA-*dependent* RNA polymerase dari bakteri, sehingga sintesis RNA bakteri terhambat. Semua kuinolon dan fluorokuinolon menghambat sintesis RNA bakteri terhambat. Semua kuinolon dan fluorokuinolon menghambat sintesis DNA mikroba dengan memblok DNA *gyrase* yang berperan pada proses replikasi DNA (Dzen *dkk.*, 2003; Brooks *et al.*, 2004).

2.4.5 Antagonis Metabolit

Mekanisme kerja senyawa anti metabolit adalah dengan cara menghambat secara kompetitif (*competitive inhibition*) terhadap sintesis metabolit esensial. Obat yang termasuk dalam golongan ini misalnya sulfonamid, trimetoprim, pirimetamin, dan trimetretsat. Sulfonamid secara struktural analog dengan PABA (Para-aminobenzoic Acid) dan menghambat dihidropteroat sintetase. Sulfonamid masuk ke dalam reaksi dimana terdapat PABA dan bersaing pada sasaran enzim yang aktif. Sebagai hasilnya, dibentuk asam folat analog yang nonfungsional, sehingga bakteri tidak dapat tumbuh. Trimetoprim menghambat enzim dihidrofolat reduktase 50.000 kali lebih efisien pada sel bakteri daripada sel mamalia. Enzim ini mereduksi dihidrofolat terhadap asam tetrahidrofolat, merupakan rangkaian sintesis purin, dan juga DNA. Pirimetamin juga menghambat dihidrofolat reduktase, tetapi lebih aktif melawan enzim pada

sel mamalia dan lebih toksik daripada trimetoprim (Dzen *dkk.*, 2003; Brooks *et al.*, 2004).

