

## BAB 2

### TINJAUAN PUSTAKA

#### 2.1 Pecut kuda (*Stachytarpheta jamaicensis* L. (Vahl))

##### 2.1.1 Asal Usul Pecut Kuda

Tanaman pecut kuda (*Stachytarpheta Jamaicensis* L. (Vahl)) merupakan tanaman yang berasal dari Amerika tropis (Sasidharan *et al.*, 2007). Tumbuhan ini terdistribusi secara luas di daerah tropis maupun subtropis yang dapat ditemukan di benua Amerika, Afrika, Asia, Australia, dan termasuk berbagai pulau di negara Indonesia merupakan tempat penyebaran tumbuhan ini, namun tidak sebanyak yang ada pada Amerika. Tanaman ini sekarang sudah tersebar luas di seluruh dunia, dan mulai banyak dikembangkan baik sebagai tanaman hias maupun tanaman obat (Munir, 1992).

Selain digunakan sebagai tanaman hias, khasiat tanaman ini telah digunakan untuk pengobatan tradisional selama bertahun-tahun. Di Malaysia, dekok dari daun tanaman pecut kuda digunakan untuk pengobatan ulserasi hidung dan sebagai obat malaria (Sasidharan *et al.*, 2007). Penduduk Nigeria juga telah menggunakan bagian daun dan batang untuk gangguan menstruasi, mengembalikan uterus pada posisi semula setelah melahirkan bayi, regulasi hormon dan laktasi. Secara umum, pecut kuda digunakan untuk stimulasi fungsi traktus gastrointestinal, pengobatan penderita dispepsia, antialergi, antiasma, ant demam, pengobatan gangguan hepar, antibatuk, membersihkan ulser, sebagai diuretik, sedatif, mengurangi kejang, stimulasi menstruasi, dan membantu produksi susu pada ibu menyusui (Okwu *and* Ohenhen, 2010).

### 2.1.2 Taksonomi Pecut Kuda

Untuk dapat mengenal tanaman ini lebih dalam, perlu diketahui morfologi dan klasifikasi dari tanaman tersebut. Adapun klasifikasi biologi dari tanaman Pecut kuda adalah (Munir, 1992):

- Kingdom : *Plantae*  
Subkingdom : *Tracheobionta*  
Superdivisi : *Spermatophyta*  
Divisi : *Magnoliophyta*  
Kelas : *Magnoliopsida*  
Sub kelas : *Asteridae*  
Ordo : *Lamiales*  
Famili : *Verbenaceae*  
Genus : *Stachytarpheta*  
Spesies : *Stachytarpheta jamaicensis (L.) Vahl*



Gambar 2.1 Morfologi tanaman pecut kuda

Keterangan: daun berwarna hijau tua dengan tepi bergerigi dan helai berkerut, terdapat poros bulir memanjang seperti pecut (anak panah), memiliki batang hijau yang lunak, dan bunga berwarna ungu menyerupai terompet (Wursten, 2007).



### 2.1.3 Nama Umum

Pecut kuda memiliki beberapa nama lokal: Inggris: *Jamaica vervain*, Filipina: *Kandikandilaan*, Cina: *Yu long bian*, Malaysia: *Selasih dandi*, Amerika: *Poterweed*, dan Indonesia: Pecut kuda, *Jarongan* (Sunda), *ngadi rengga* (Jawa), *remek getih*, *biron*, *sekar laru*, *laler mengeng*, *rumjarum*, *ki meurit beureum*, *karu menar* (Utami, 2012).

### 2.1.4 Morfologi Pecut kuda

Morfologi tanaman pecut kuda sebagai berikut:

#### a. Habitus

Pecut kuda merupakan tanaman terna (Berbatang lunak) yang mudah ditemukan di daerah tropis, sedang, dan terlindung oleh matahari seperti di tepi jalan, ladang, perbukitan, tepi lapangan dan daerah-daerah yang terlantar (hendrinova, 2008). Tanaman ini biasanya melekat pada cabang pendek berwarna coklat-keabuan yang berada di dasar tanaman (Dalimartha, 2006). Ketinggian pecut kuda dapat mencapai 20 cm hingga 90 cm dan tumbuh baik pada ketinggian 1-1500 meter di atas permukaan laut (hendrinova, 2008).

Sifat pertumbuhan yang sangat cepat dan hanya membutuhkan sedikit nutrisi membuat tumbuhan ini mudah dibudidayakan dengan cara menyebar biji pecut kuda yang sudah kering (Fatmawati, 2009).

#### b. Batang

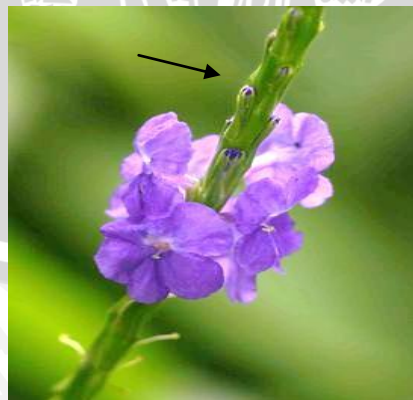
Batang berukuran tipis dan berwarna hijau sampai coklat kemerahan yang memiliki 4 sisi. Melekat pada cabang pendek berwarna coklat-keabuan yang berada di dasar tanaman (Dalimartha, 2006).

c. Daun

Daun tumbuh ke arah yang berlawanan dan berbentuk seperti pisau bedah sampai berbentuk oval. Memiliki venasi menyirip dengan bentuk sedikit menghadap ke atas. Daun memiliki panjang 1 - 4,5 inci dengan lebar mencapai 2,5 inci dan mempunyai tepi bergerigi yang pada umumnya menghadap ke depan menuju ujung daun. Warna daun hijau tua dan helai daun berkerut. Daun yang muda bersifat lebih besar dan lebih halus (Dalimartha, 2006).

d. Bunga

Bunga tanaman ini mekar sepanjang tahun, tapi biasanya berkurang pada bulan Juni dan dari bulan Desember sampai Februari. Bunga berada pada bagian ujung atas, memiliki tangkai yang panjangnya bisa mencapai 3 meter dengan bentuk kasar, bewarna hijau dan seperti pecut (Gambar 2.1). Setiap poros bulir menghasilkan 4-5 bunga dengan mahkota berwarna ungu, panjang 2-3 x 3-5 mm, dan memiliki 5 benang sari (Gambar 2.2). Umur setiap bunga biasanya satu hari dan selama berbunga, banyak bunga yang tidak mekar. Poros bulir tidak berbunga pada situasi tertentu, yaitu pada waktu malam hari, ketika situasi yang sangat berawan, atau pada saat cuaca mendung (Dalimartha, 2006).



Gambar 2.2 Bunga tanaman pecut kuda.

Keterangan: tersusun dalam poros bulir hijau panjang menyerupai pecut (anak panah), bunga berbentuk seperti terompet dan mahkota berwarna ungu (Wursten, 2007).



e. Akar

Tanaman pecut kuda memiliki akar tunggang yang lunak (Dalimartha, 2006).

f. Biji

Satu tanaman dapat memproduksi 10.000 buah biji pada waktu musim pertumbuhan (Kuo, 2001).

### 2.1.5 Kandungan Aktif Pecut Kuda dan Manfaatnya sebagai Tanaman Obat

Pecut kuda secara umum digunakan untuk pengobatan tradisional seperti sebagai analgesik, antasida, antiradang, antipiretik, antikejang, antiulserogenik, diuretik, *gastroprotective*, *hepatoprotective*, antihipertensi, dan sebagai sedatif (Ikewuchi *et al.*, 2009). Rebusan dari daunnya digunakan untuk menyembuhkan batuk, alergi, asma, disentri, dan hepatitis. Masyarakat di Nigeria kerap menggunakan rebusan tanaman pecut kuda untuk mengatasi berbagai macam keluhan menstruasi pada perempuan. Rebusan teh daun pecut kuda diberikan pada wanita yang baru melahirkan untuk membersihkan uterus dan meregulasi hormon untuk produksi ASI pada ibu menyusui. Selain itu, rebusan bagian daun, batang, serta bunga di gunakan untuk mengatasi kegelisahan, sakit perut, batuk, demam, nyeri sendi, dan penyakit hati kronik. Serbuk dari daun pecut kuda digunakan untuk mengatasi bisul dan infeksi kulit, sementara jus daun pecut kuda digunakan sebagai anticacing (Okwu *and* Ohenhen, 2010). Menurut beberapa literatur, tanaman ini tidak boleh digunakan pada ibu hamil karena mengandung senyawa saponin yang bersifat hemolisis dan bisa menyebabkan keguguran (Utami, 2012).

Berdasarkan sebuah penelitian yang dilakukan di India, tanaman pecut kuda mengandung senyawa metabolit sekunder seperti fitosterol (steroid), epigenol-7-glukoronid, flavonoid, tanin (polifenolat), saponin (steroid dan triterpenoid), alkaloid, asam amino, fenol, dan kumarin (Meena *and* Pitchai, 2011). Seluruh bagian tanaman memiliki khasiat yang sama, namun yang sering digunakan dalam penelitian adalah batang dan daun. Penelitian di Nigeria membuktikan bahwa kandungan senyawa kimia yang bersifat antimikroba paling banyak terdapat pada bagian daun, dengan komposisi alkaloid (0,83%), flavonoid (0,72%), saponin (0,61%), dan tanin (0,43%) (Ikechukwu, 2010). Analisis kandungan ini dapat menggunakan metode Kromatografi lapis tipis (Raaman, 2006).

#### a. Alkaloid

Alkaloid telah dikenal selama bertahun-tahun dan telah menarik perhatian terutama karena pengaruh fisiologinya terhadap binatang menyusui dan pemakaiannya dibidang farmasi. Alkaloid merupakan senyawa organik terbanyak ditemukan di alam dan hampir seluruh alkaloid berasal dari tumbuhan. Senyawa ini dapat ditemukan pada daun, akar, biji, ranting, dan kulit kayu. Berbagai perkiraan menyatakan bahwa persentase jenis tumbuhan yang mengandung alkaloid terletak dalam rentang 15-30 %. Alkaloid sering kali bersifat optis aktif dan kebanyakan berbentuk kristal tetapi hanya sedikit yang berupa cairan, misalnya nikotin pada suhu kamar. Fungsi alkaloid dalam tumbuhan masih belum diketahui secara pasti, meskipun masing-masing senyawa telah dinyatakan terlibat sebagai pengatur tumbuh dan penghalau atau penarik serangga (Harborne, 1996). Alkaloid juga dapat berfungsi sebagai penyimpan nitrogen dan sebagai pengatur pertumbuhan seperti merangsang perkecambahan. Hal ini



karena alkaloid memiliki sifat basa, maka dapat mempertahankan keseimbangan basa mineral dalam mempertahankan keseimbangan ion dalam tumbuhan (Robinson, 1995).

Alkaloid juga mempunyai efek sebagai antimikroba. Gugus basa pada alkaloid ini apabila mengalami kontak dengan bakteri akan bereaksi dengan senyawa-senyawa asam amino yang menyusun dinding sel bakteri dan juga DNA bakteri yang merupakan penyusun utama inti sel yang merupakan pusat pengaturan segala kegiatan sel. Reaksi ini terjadi karena secara kimia suatu senyawa yang bersifat basa akan bereaksi dengan senyawa asam dalam hal ini adalah asam amino karena sebagian besar asam amino telah beraksi dengan gugus basa dari senyawa alkaloid. Perubahan susunan asam amino ini akan merubah keseimbangan genetik pada asam DNA sehingga DNA bakteri akan mengalami kerusakan. Kerusakan DNA pada inti sel bakteri akan mendorong terjadinya lisis pada inti sel, sehingga terjadi kerusakan sel (Siregar *dkk.*, 2012).

Mekanisme antimikroba alkaloid yang lain adalah dengan cara mengganggu komponen penyusun peptidoglikan pada sel bakteri, sehingga lapisan dinding sel tidak terbentuk secara utuh dan menyebabkan kematian sel tersebut (Juliantina, 2012). Pelarut atau pereaksi alkaloid biasanya menggunakan kloroform, aseton, amoniak dan metilena klorida. Pereaksi *Mayer* (kalium tetraiodomerkurat) paling banyak untuk mendeteksi alkaloid karena pereaksi ini mengendapkan hampir semua alkaloid. Pereaksi lain yang sering digunakan adalah pereaksi *Wagner* (iodium dalam kalium iodida), asam silikotungstat 5%, asam tanat 5%, pereaksi *Dragendorff* (kalium tetraiodobismutat), iodoplatinat dan larutan asam pikrat jenuh (Robinson, 1995).

## b. Flavanoid

Flavonoid merupakan substansi fenolik terbesar di alam yang disintesis dalam jumlah sedikit dan dapat ditemukan pada hampir semua bagian tumbuhan (Soeka, 2007). Flavonoid merupakan sumber utama pigmen merah, biru, dan ungu pada bunga dan buah (Shirley, 2001). Konsentrasi flavonoid tertinggi terdapat pada jaringan luar yang berwarna seperti kulit buah. Kebanyakan flavonoid memiliki struktur dasar 1,4-*benzopyrone*. Flavonoid dibagi menjadi 12 subgrup sesuai struktur kimianya, yaitu: *flavines*, *flavonols*, *flavanonols*, *isoflavones*, *anthocyanins*, *anthocyanidins*, *leucoanthosyanins*, *chalcones*, *dihydrochalcones*, *aurones*, dan *catechins* (Machlin, 1991).

Flavonoid mempunyai berbagai macam efek, yaitu efek antitumor, anti HIV, stimulasi kekebalan tubuh, antioksidan, analgesik, antiradang (antiinflamasi), antivirus, antifungal, antidiare, antihepatotoksik, antihiperglikemik, dan sebagai vasodilator (de Padua *et al.*, 1999). Mekanisme flavonoid sebagai antioksidan dapat dibedakan menjadi dua cara berdasarkan perbedaan kimiawinya, yaitu (Berg *et al.*, 1992):

- Mencegah pembentukan radikal bebas, dengan bekerja sebagai agen pengikat ion metal (*chelator*) dan mereduksi hidroperoksida menjadi hidroksida yang kurang reaktif.
- Sebagai pemungut radikal bebas, melalui pembentukan "antioksidan radikal" yang kurang reaktif dengan cara dismutase, rekondinasi atau reduksi dan mengkatalisis perubahan bentuk menjadi non radikal (seperti reaksi SOD).

Efek flavonoid sebagai antimikroba diduga karena kemampuannya berikatan dengan kompleks protein ekstraseluler dari bakteri dan mendenaturasinya sehingga mengganggu integritas membran sel (Arsyi, 2007).



Flavonoid juga merusak sel bakteri dengan memanfaatkan perbedaan kepolaran antara lipid penyusun sel bakteri dengan gugus alkohol pada senyawa flavonoid. Semakin lipofilik suatu flavonoid, maka semakin kuat daya rusak flavonoid tersebut terhadap membran sitoplasma kuman (Tsuchiya *et al.*, 1996). Flavonoid dapat diekstraksi menggunakan pelarut yang bersifat polar seperti air, metanol dan etanol (Darusman, 2007).

### c. Saponin

Saponin merupakan suatu glikosida yang ada pada banyak macam tanaman. Saponin dapat ditemukan pada seluruh tanaman dengan konsentrasi tinggi pada bagian-bagian tertentu dan dipengaruhi oleh varietas tanaman serta tahap pertumbuhan. Fungsi pada tumbuhan masih belum diketahui secara pasti, dapat diduga sebagai bentuk penyimpanan karbohidrat, sebagai *waste product* dari metabolisme tumbuhan, dan sebagai pelindung terhadap serangan serangga.

Sapogenin adalah aglikon yang dihasilkan dari saponin jika terhidrolisis. Sapogenin merupakan suatu senyawa yang mudah dikristalkan lewat asetilasi sehingga dapat dimurnikan. Saponin yang berpotensi keras atau beracun seringkali disebut saptotoksin. Saponin memiliki berat molekul tinggi sehingga isolasi untuk mendapatkan saponin yang murni cukup sulit (Gunawan, 2004). Berdasarkan aglikonnya (sapogeninnya), saponin dapat dibagi dua macam, yaitu tipe steroid dan tipe tritepenoid. Kedua senyawa ini mempunyai efek antiinflamasi, analgesik, dan sitotoksik (Beatrice, 2010). Identifikasi dengan FTIR dan spektrum UV-visible, menunjukkan bahwa senyawa saponin mengandung gugus hidroksil, ester, eter, karboksil dan ikatan rangkap tak terkonjugasi.

Saponin memiliki manfaat dalam pengobatan, terutama karena sifatnya yang mempengaruhi absorpsi zat aktif secara farmakologi (Robinson, 1995).

Semua saponin mengakibatkan hemolisis, oleh karena itu relatif berbahaya bila saponin diberikan secara parenteral. Mekanisme ini diduga karena saponin dapat meningkatkan permeabilitas membran sitoplasma sehingga terjadi hemolisis sel. Apabila saponin berinteraksi dengan sel bakteri, bakteri tersebut akan pecah dan lisis (Poelongan, 2010). Senyawa steroid dan triterpenoid dari saponin juga menghambat sintesis protein bakteri yang menyebabkan perubahan komponen-komponen penyusun sel bakteri itu sendiri sehingga menghambat pertumbuhan bakteri. Senyawa terpenoid mempunyai sifat lipofilik (mudah larut dalam lipid) sehingga memudahkan senyawa ini untuk penetrasi dinding sel bakteri gram positif maupun gram negatif (Rosyidah dkk., 2010).

#### d. Tanin

Tanin adalah senyawa fenolik yang larut dalam air dengan berat molekul antara 500-3000 dan dapat mengendapkan protein dari larutan. Secara kimia tanin sangat kompleks dan dapat dibagi dalam dua grup, yaitu *hydrolizable* tanin dan *condensed* tanin. *Hydrolizable* tanin mudah dihidrolisa secara kimia atau oleh enzim dan terdapat di beberapa legume tropika seperti *Acacia* Spp. Sifat fisik dari tanin adalah sebagai berikut:

- Jika dilarutkan kedalam air akan membentuk koloid dan memiliki rasa asam dan sepat.
- Jika dicampur dengan *alkaloid* dan glatin akan terjadi endapan.
- Tidak dapat mengkristal.



- Mengendapkan protein dari larutannya dan bersenyawa dengan protein tersebut sehingga tidak dipengaruhi oleh enzim proteolitik.

Sifat kimia:

- Merupakan senyawa kompleks dalam bentuk campuran *polifenol* yang sukar dipisahkan sehingga sukar mengkristal.
- Tanin dapat diidentifikasi dengan kromatografi (Saifullah, 2012).

Kandungan tanin dapat ditemukan pada kulit kayu, buah, daun, akar, dan kulit buah. Pada kulit kayu pohon, tanin bertindak sebagai barrier terhadap mikroorganisme seperti bakteri dan jamur serta mengikat protein menjadi tahan terhadap enzim proteolitik. Tanin terdiri dari sembilan molekul asam galat dan molekul glukosa (Nenden dkk., 2007). Tanin merupakan senyawa polar dengan gugus hidroksil, sehingga digunakan senyawa-senyawa polar seperti air, etanol, dan aseton untuk mengekstrasinya (Khairul, 2010).

Tanin mempunyai daya antimikroba dengan cara merusak membran sel bakteri. Tanin menyebabkan denaturasi protein dengan membentuk kompleks dengan protein melalui kekuatan nonspesifik seperti ikatan hidrogen dan efek hidrofobik, sebagaimana pembentukan ikatan kovalen, menginaktifkan adesi bakteri (molekul untuk menempel pada sel inang) yang terdapat pada permukaan sel, dan menstimulasi sel-sel fagosit yang berperan dalam respon imun selular (Asti, 2009). Senyawa astringen tanin dapat menginduksi pembentukan kompleks senyawa ikatan terhadap enzim atau substrat bakteri dan pembentukan suatu kompleks ikatan tanin terhadap ion logam yang dapat menambah daya toksisitas tanin itu sendiri (Akiyama *et al.*, 2001). Gugus hidroksil pada tanin juga menginaktifkan bakteri dengan memanfaatkan perbedaan polaritas antara lipid dengan gugus hidroksil. Semakin banyak kandungan lipid dalam sel bakteri maka

dibutuhkan konsentrasi yang tinggi pula untuk melisiskan bakteri tersebut (Siregar dkk., 2012).

## 2.2 *Shigella dysenteriae*

### 2.2.1 Taksonomi

Berdasarkan *Todars Online Textbook of Bacteriology*, *Shigella dysenteriae* digolongkan dalam taksonomi sebagai berikut (Todar, 2009):

Domain	: <i>Bacteria</i>
Phylum	: <i>Proteobacteria</i>
Klas	: <i>Proteobacteria</i>
Ordo	: <i>Enterobacteriales</i>
Family	: <i>Enterobacteriaceae</i>
Genus	: <i>Shigella</i>
Spesies	: <i>Shigella dysenteriae</i>

Bakteri *Shigella* dan *E.coli* tidak dapat dibedakan secara genetik. Kebanyakan ahli taksonomi meyakini bahwa kedua bakteri ini merupakan spesies yang sama. Kebanyakan galur *Shigella* menyebabkan disentri basiler, sedangkan *E.coli* tidak, maka mayoritas ahli mikrobiologi klinik tetap menggunakan dua nama genus tersebut. *Shigella* dibagi menjadi empat serogrup, yaitu:

- Serogroup A: *S.dysenteriae*
- Serogroup B: *S.flexneri*
- Serogroup C: *S.boydii*, dan
- Serogroup D: *S.sonnei*

Pada umumnya, *S.dysenteriae* banyak menyebabkan epidemi dan mematikan di negara-negara berkembang, *S.flexneri* dan *S.sonnei* bertanggung



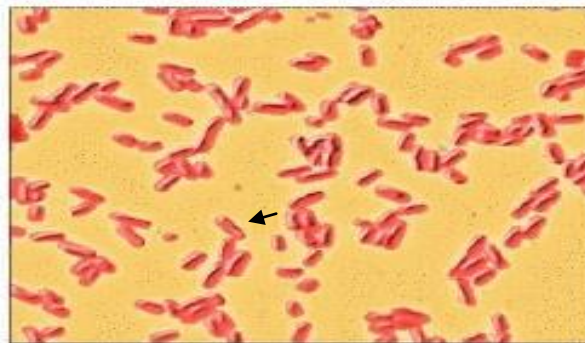
jawab atas kejadian penyakit endemis sedangkan *S.boydii* lebih banyak menimbulkan kasus infeksi di India dan negara-negara sekitarnya (Torres, 2004).

Secara biokimia, serogrup A, B, dan C ada kemiripan, sementara serogrup D berbeda. Semua spesies *Shigella* dapat menyebabkan disentri basiler, tetapi berat penyakit, mortalitas, dan epidemiologinya bervariasi (Dzen dkk., 2003).

### 2.2.2 Sifat dan Morfologi

- Bentuk : Batang  
Susunan : Tunggal  
Warna : Merah  
Sifat : Gram negatif

Bakteri *Shigella dysenteriae* adalah bakteri yang memiliki morfologi batang, tidak berflagel, tidak bergerak, tidak berkapsul, tidak membentuk spora, dan bersifat fakultatif anaerob tetapi paling baik tumbuh secara aerob. Bentuk koloni bakteri *Shigella dysenteriae* konveks, bulat, transparan, dengan pinggir-pinggir utuh mencapai diameter kira-kira 2 mm dalam 24 jam. Bakteri ini tidak meragikan laktosa sehingga sering ditemukan pada perbenihan diferensial yang biasa digunakan untuk isolasi bakteri enterik (Jawetz *et al.*, 2005).



Gambar 2.3 Morfologi *Shigella dysenteriae* (Adam, 2001)

Keterangan: Koloni bakteri *Shigella dysenteriae* tersusun tunggal, berbentuk batang, dan berwarna merah (anak panah).

### 2.2.3 Penentu Patogenitas

#### a. Faktor Permukaan

Kemampuannya untuk tetap hidup dalam perjalanannya melawan mekanisme pertahanan hospes kemungkinan karena adanya antigen O. Struktur LPS menyebabkan bentuk koloni yang halus, disebut koloni fase I, dimiliki oleh *S. sonnei* dan *S. flexneri*. Organisme ini memiliki plasmid besar 120-140kb yang menyandi *O-specific side chains* (Dzen dkk., 2003).

#### b. Daya Invasi

*Shigella* yang virulen mampu melakukan penetrasi ke dalam mukosa dan sel epitel, tetapi jarang bisa menembus pada lamina propria. Perlekatan bakteri pada sel epitel melibatkan kation bervalensi dua yaitu kalsium. Internalisasi bakteri merupakan hasil dari endositosis yang diperantarai oleh reseptor atau karena beberapa produk bakteri yang menyebabkan respon hospes. Internalisasi *Shigella* terjadi apabila sel hospes maupun sel bakteri dalam keadaan metabolisme aktif (Dzen dkk., 2003).

Pertama, bakteri berada dalam fagosom, namun organisme virulen merusak fagosom dan berkembang biak dalam sitoplasma. *Plasmid-encoded contact hemolysin* (suatu komponen hemolitik yang membutuhkan kontak langsung antara bakteri dengan membran sel hospes) dari *Shigella* kemungkinan merusak membran fagosom. Multiplikasi intraseluler diteruskan dengan invasi ke sel-sel yang berdekatan, dan diikuti terjadinya inflamasi dan kematian sel.

Genetik dari proses invasi ini merupakan sesuatu yang kompleks dan



melibatkan tiga lokus kromosom, juga lima lokus pada plasmid besar 140 kilobasa. Lokus kromosom berhubungan dengan kemampuan hidup bakteri secara intraseluler, sedangkan gen-gen plasmid: ipaB, ipaC, dan ipaD, menyandi polipeptida yang berperan pada pengikatan bakteri pada sel hospes. Ekspresi transkripsional dari gen ipa dan gen virG di kontrol oleh gen VirF, yang bertanggung jawab untuk penyebaran intraseluler bakteri ke sel-sel yang berdekatan (Dzen dkk., 2003).

#### c. Toksin

*Shigella* sp. menghasilkan sitotoksin yang disebut dengan shigatoksin. Toksin ini memiliki efek naeurotoksik, sitotoksik, dan enterotoksik. *Shigella* mengadakan multiplikasi tanpa invasi di dalam jejunum kemudian memproduksi toksin. Toksin ini kemudian berikatan dengan reseptor dan menyebabkan aktivasi proses sekresi sehingga terjadi diare cair yang tampak pada awal penyakit, hal ini merupakan tanda dari sifat enterotoksik shigatoksin. Tahap kedua penyakit ini melibatkan usus besar dan invasi jaringan di mana aksi shigatoksin akan membuat gejala semakin berat. Efek enterotoksik shigatoksin lebih pada penghambatan absorpsi elektrolit, glukosa dan asam amino dari lumen intestinal (Dzen dkk., 2003).

Shigatoksin yang berupa protein utuh memiliki berat molekul sekitar 70 kDa, terdiri atas satu subunit A dengan BM 32kDa, dan lima subunit B yang masing-masing memiliki berat molekul 6.5 kDa. Subunit A dibagi menjadi dua, yaitu subunit A1 dan A2. Subunit B bertindak sebagai *binding factor* seperti pada toksin bakteri lain. Endositosis merupakan mekanisme toksin (shigatoksin) memasuki sel dan diperantarai oleh reseptor, yaitu reseptor *glycolipid globotriosyl-ceramide* dan reseptor *galbi-osyl-ceramide* (Dzen dkk., 2003).

Setelah mengadakan transkripsi ke aparatus golgi dan kemudian ke sitosol, fragmen toksin A mengalami proteolisis dan tereduksi menjadi peptida A1 dan A2, dimana peptida A1 menghambat sintesis protein. Kepentingan dari toksin ini adalah bahwa infeksi bakteri yang memproduksi shigatoksin dapat menyebabkan terjadinya *hemolytic uremic syndrome* (HUS), suatu keadaan gagal ginjal yang fatal dan sering terjadi pada anak-anak (Torres, 2004).

#### 2.2.4 Struktur Antigen

*Shigella* sp. memiliki susunan antigen yang kompleks. Terdapat banyak tumpang tindih dalam sifat serologik berbagai spesies dan sebagian besar bakteri ini mempunyai antigen O yang juga dimiliki oleh bakteri enterik lainnya. Antigen somatik O dari *Shigella* sp. adalah liposakarida. Kekhususan serologiknya tergantung pada polisakarida dan terdapat lebih dari 40 serotipe. Klasifikasi *Shigella* sp. didasarkan pada sifat-sifat biokimia dan antigeniknya (Jawetz *et al.*, 2005).

#### 2.2.5 Manifestasi Klinis

*Shigellosis* yang merupakan kumpulan gejala yang ditimbulkan oleh bakteri *Shigella* sp. timbul dengan gejala nyeri abdomen, demam, buang air besar berdarah, dan feses berlendir. Diare yang encer tanpa darah dalam 6-24 jam pertama, dan setelah 12-72 jam sesudah permulaan sakit didapatkan darah dan lendir pada tinja merupakan permulaan sakit pada disentri *shigellosis* (Muhsin, 2009). Gejala rata-rata pada orang dewasa berlangsung selama 7 hari, pada kasus yang lebih lama dapat menetap sampai dengan 4 minggu (Houghton Mifflin Company, 2006).

Manifestasi ekstrakranial *shigellosis* dapat terjadi, termasuk gejala neurologis seperti meningismus, gejala pernafasan, dan *Hemolytik Uremic*



*Syndrome*. Arthritis oligoartikular asimetris dapat terjadi hingga 3 minggu sejak terjadinya disentri (Houghton Mifflin Company, 2006).

a. Etiologi

*Shigellosis* adalah disentri yang disebabkan oleh berbagai spesies dari *Shigella* sp. yang ditandai dengan nyeri perut hebat, diare yang sering, dan sakit dengan volume tinja sedikit disertai lendir dan darah. Penyakit ini sering pada anak-anak dan pada negara-negara berkembang merupakan penyebab utama diare infantil (Dzen dkk., 2003).

b. Epidemiology

*Shigellosis* ditularkan dari manusia ke manusia melalui *fecal-oral route*. Hal ini dapat terjadi melalui makanan dan air yang terkontaminasi atau melalui kontak orang ke orang. Transmisi oleh lalat rumah juga telah dilaporkan. Infeksi ini sering terjadi pada wisatawan dan pasukan militer dimana kondisi kebersihan di perkemahan kurang optimal.

*Shigellosis* adalah endemik di seluruh dunia dimana hal tersebut bertanggung jawab atas sekitar 120 juta kasus disentri berat dengan darah dan lendir dalam tinja, mayoritas terjadi di negara berkembang dan melibatkan anak-anak kurang dari lima tahun. Diperkirakan sekitar 1,1 juta orang meninggal akibat infeksi *Shigella* setiap tahun, dengan 60% dari kematian terjadi pada anak di bawah usai 5 tahun. Berita terbaru menyatakan bahwa beban penyakit yang diakibatkan oleh *Shigella* pada 90 juta episode dan 108 ribu kematian setiap tahun. Selain itu, dilaporkan bahwa sekitar 500 ribu kasus *Shigellosis* terjadi pada personil militer dan wisatawan dari negara-negara industri setiap tahun.

Gejala klinis penyakit ini meliputi diare berair dalam waktu yang singkat dengan kram usus dan lemas seluruh tubuh, segera diikuti dengan pengeluaran

tinja berdarah disertai lendir, sering kali mukopurulen. Wabah disentri yang disebabkan oleh jenis *dysenteriae S1* sering terjadi di masyarakat miskin yang tinggal di tempat ramai dimana kebersihan dan sanitasi kurang terjaga. Komplikasi akut meliputi peritonitis dan *septicaemia*, terutama pada anak-anak yang gizi kurang, dan *Hemolytic Uremic Syndrome (HUS)* dengan gagal ginjal (WHO, 2009).

#### c. Patofisiologi

Mekanisme penting diare akibat kuman enteropatogen termasuk yang diakibatkan oleh *Shigella* meliputi invasi epitel selaput lendir yang diinduksi oleh fagositosis, lolos dari vakuola fagositik, pelipatgandaan dan pengembangan dalam sel epitel sitoplasma, serta melintas sel yang berdekatan. Mikroabses pada dinding usus besar dan ileum terminal yang cenderung mengakibatkan nekrosis selaput lendir, ulserasi superfisial, perdarahan, pembentukan "pseudomembrane" pada daerah ulkus. Proses ini terdiri dari fibrin, lekosit, sisa sel, selaput lendir yang nekrotik, dan bakteri. Waktu proses patologik berkurang, jaringan granulasi akan mengisi ulkus sehingga terbentuk jaringan parut (Jawetz *et al.*, 2005).

#### d. Komplikasi

Komplikasi disentri basiler meliputi dehidrasi, gangguan elektrolit (terutama hiponatremia), kejang, sepsis dan DIC, *protein loosing enteropathy*, sindroma hemolitik uremik, malnutrisi/malabsorpsi, hipoglikemia, prolapsus rektum, reactive arthritis, sindroma Gullain-Barre, toxic megacolon, ameboma, peritonitis dan perforasi lokal (Behrman *et al.*, 2007).

### 2.2.6 Diagnosis Laboratorium



Diagnosis ditegakkan selain dengan anamnesa dan pemeriksaan fisik, uji laboratorium perlu dilakukan sebagai penunjang diagnostik. Hal ini meliputi pemeriksaan tinja yang mengandung darah, lendir, dan potongan jaringan atau swab rektum. Pada pengamatan mikroskopis akan tampak sejumlah besar leukosit dan eritrosit. Serologi tidak digunakan untuk mediagnosa infeksi *Shigella*. Jika serum diinginkan, harus diambil setelah 10 hari untuk melihat reaksi titer aglutinasi dari antibodi yang meningkat (Dzen dkk., 2003).

Spesimen ditanam di atas media diferensial (misalnya *Mac Conkey* atau agar *EMB*) dan pada media selektif (agar enterik *Hektoen* atau agar *Salmonella-Shigella*), yang dapat menekan *Enterobacteriaceae* dan organisme lain. Koloni yang tidak berwarna/ berwarna pucat (*lactose-negative fermenter*) kemudian diinokulasikan pada media *triple sugar iron agar*. Organisme yang tidak memproduksi H<sub>2</sub>S, dan memproduksi asam tetapi tidak menghasilkan gas di bagian pangkal dan di bagian miring alkalin pada media *triple sugar iron agar*, serta nonmotil, harus dilakukan pemeriksaan aglutinasi mikroskopik dengan antiserum spesifik *Shigella*. Pada pemeriksaan serologis, menunjukkan kenaikan titer antibodi spesifik selang waktu 10 hari (Dzen dkk., 2003).



Gambar 2.4 Bakteri *Shigella dysenteriae* dalam EMB, MacConkey, ENDO, agar Hektoen, dan agar Salmonella-Shigella (Todar, 2009).

### 2.2.7 Pencegahan dan Penatalaksanaan

Penularan *Shigella* terutama melalui *fecal-oral route* (Todar, 2009). Pencegahan harus diarahkan pada pengurangan organisme pada tempat-tempat penampungan air dengan cara: 1. pengendalian sanitasi makanan, air, dan susu; pembuangan sampah; dan kontrol terhadap lalat; 2. pengisolasian pasien yang terinfeksi dan disinfektan; 3. pendeteksian dan pengobatan antibiotik pada individu yang terinfeksi (Jawetz *et al.*, 2005).

Obat antibiotik yang sering digunakan seperti *ampicillin*, *trimethoprim/sulfamethoxazole*, *nalidix acid*, dan golongan *fluoroquinolone*, seperti *cyprofloxacin* dapat membunuh bakteri yang ada pada saluran pencernaan dan dapat menekan invasi disentri yang akut. Hal ini dapat memperpendek jangka waktu gejala yang timbul. Hindari pemakaian obat antidiare seperti *loperamide* (Imodium) atau *dephenoxylate* dengan *atropine* (lomotil) karena dapat memperburuk gejala (Todar, 2009). Prioritas utama dalam



penatalaksanaan diare karena *Shigella* adalah keadaan hidrasi penderita. Pemberian rehidrasi oral diberikan untuk dehidrasi yang bersifat ringan sampai dengan sedang. Pada dehidrasi berat perlu diberikan infus dengan cepat (cairan isotonik 20-30 ml/kg berat badan dalam waktu 1 jam) (Dzen dkk., 2003).

### 2.3 Bahan-bahan Antimikroba

Antimikroba dapat diperoleh secara alami, semisintetik, atau sintetik. Antimikroba alamiah adalah bahan metabolit yang dapat menghambat atau membunuh mikroorganisme lain, atau yang biasa disebut antibiotika. Antibiotika tersebar di alam bebas dan memegang peranan penting dalam mengatur populasi mikroba di alam bebas. Contoh antibiotika adalah dari genus *Bacillus*, *Penicillium*, *Streptomyces*. Antimikroba semisintetik diperoleh dengan cara melakukan modifikasi rumus kimia dari senyawa ilmiah. Tujuan antimikroba semisintetik adalah untuk memperluas spektrum, menurunkan toksisitas, meningkatkan stabilitas, atau memperbaiki farmakokinetik. Contoh antimikroba semisintetik adalah *ampicillin* dan *methicillin*. Antimikroba sintetik sendiri merupakan antimikroba yang dibuat secara kimiawi di laboratorium. Antimikroba sintetik ini biasa disebut dengan nama kemoterapeutika. Contoh dari antimikroba sintetik adalah golongan *sulfonamide*, *INH*, dan golongan *quinolone* (Brooks et al., 2005).

Secara umum, bahan antimikroba sebaiknya mempunyai sifat-sifat sebagai berikut:

- a. Menghambat atau membunuh patogen tanpa merusak hospes;
- b. Tidak menyebabkan resistensi terhadap bakteri;
- c. Bersifat bakterisidal dan tidak bakteriostatik;
- d. Berspektrum luas;

- e. Tidak bersifat alergenik atau tidak menimbulkan efek samping bila digunakan dalam waktu jangka lama;
- f. Tetap aktif dalam plasma, cairan tubuh atau eksudat;
- g. Larut di dalam air dan stabil;
- h. Kadar bakterisidal di dalam tubuh cepat tercapai dan bertahan lama (Brooks *et al.*, 2005).

Selain itu, faktor-faktor yang mempengaruhi kematian mikroba pada pemberian suatu antimikroba adalah sebagai berikut:

a. Jumlah mikroba

Makin banyak jumlah mikroba, makin lama waktu yang diperlukan untuk membunuh mikroba (Brooks *et al.*, 2005).

b. Bentuk kehidupan mikroba

Bentuk endospora sulit dibunuh dan bentuk vegetatif juga menunjukkan kepekaan yang bervariasi terhadap kontrol fisis maupun khemis (Brooks *et al.*, 2005).

c. Lingkungan

Bahan organik, misalnya darah, saliva, tinja, atau pus sering menghambat kerja antimikroba khemis maupun fisis (Brooks *et al.*, 2005).

d. Waktu

Seperti yang diketahui, reaksi kimia akan berjalan lebih cepat pada suhu yang lebih tinggi. Oleh karena itu, proses pemanasan dengan suhu rendah akan memerlukan waktu lebih panjang untuk membunuh mikroba. Efek radiasi juga bergantung lama waktu yang diberikan dimana antimikroba khemis sering memerlukan waktu lebih panjang untuk mikroba yang lebih resisten atau endospora (Brooks *et al.*, 2005).



Mekanisme antimikroba dapat melalui beberapa cara, antara lain merusak membrane sel, merusak dinding sel, merusak asam nukleat, denaturasi protein, merusak gugus sulfidril bebas (Brooks *et al.*, 2005).

### 2.3.1 Resistensi *Shigella* terhadap obat

Resistensi obat telah mempersulit pemilihan agen empiris untuk pengobatan *shigellosis*, terutama pada anak-anak. Frekuensi resistensi antar isolat *Shigella* telah meningkat secara substansial seiring dengan perjalanan waktu (Sivapalasingam, 2006). Resistensi bakteri terhadap antibiotik terjadi melalui tiga mekanisme berikut: 1. Obat tidak mencapai target, 2. Obat menjadi inaktif, 3. Target berubah bentuk atau fungsi.

Gagalnya antibiotik mencapai target dapat disebabkan oleh mutasi kanal protein yang disebut porin. Porin adalah kanal protein yang harus dilalui molekul air polar kecil, termasuk antibiotik. Jika porin mengalami mutasi sehingga fungsi atau bentuk porin terganggu akan mengakibatkan perlambatan masuknya obat ke dalam sel atau bahkan mencegah obat masuk sehingga akan mengurangi konsentrasi obat pada target organ.

Inaktivasi obat disebabkan oleh produksi enzim inaktivator atau laktamase. Variasi dari mekanisme ini adalah sel bakteri gagal mengaktivasi *prodrug*.

Mekanisme resistensi obat ketiga adalah perubahan target organ. Hal ini disebabkan oleh mutasi (contoh: resistensi pada *fluoroquinolone*) atau modifikasi target (contoh: proteksi ribosom pada tetrasiklin dan makrolid) (Prasetyo, 2009).

Munculnya *multiple resistant strains* pada isolat *Shigella* bukan karena mutasi pada bakteri itu saja. Ditetapkan bahwa bakteri memperoleh gen yang memberikan sifat resisten, dalam artian menghindari aktifitas antimikroba

daripada mutasi pada gen yang timbul. “*Mobile genetic units*”, termasuk plasmid, gen kaset pada integrons, dan transposon, merupakan faktor yang penting dalam penyebaran gen resistensi antar isolat *Shigella* sp. (Mazel, 2004).

a. Transfer Gen Horizontal

Transfer horizontal gen penyebab resistensi difasilitasi dan tergantung oleh “*mobile genetic units*” (elemen genetic yang dinamis). Proses ini difasilitasi oleh plasmid, *transducing phages*, elemen *transposable*, integron, dan *gene cassettes*. Elemen *transposable* meliputi *insertion sequences*, transposon, dan *transposable phage*.

b. *Insertion sequences*

*Insertion sequences* adalah fragmen pendek DNA yang mengkode fungsi enzim yang penting untuk rekombinasi spesifik pada tempat-tempat tertentu dengan sekuens pengulangan inversi pada tiap-tiap ujungnya. Hal ini tidak berperan langsung terhadap terjadinya resistensi, melainkan sebagai tempat terintegrasinya elemen yang dapat menimbulkan resistensi, seperti plasmid dan transposon.

c. Transposon

Transposon adalah *insertion sequences* yang mengkode fungsi-fungsi terkait resistensi. Transposon dapat berpindah-pindah antara kromosom dan plasmid sehingga gen-gen resistensi dapat berpindah dari sel induk ke sel penerima. Transposon merupakan elemen *mobile* sehingga dapat berintegrasi ke dalam plasmid DNA atau genom bakteri (contoh dari plasmid ke plasmid, plasmid ke kromosom, dan kromosom ke plasmid).



#### d. Integron

Integron merupakan elemen yang tidak *mobile* dan tidak dapat menggandakan diri, tetapi dapat mengkode integrase dan menyediakan tempat spesifik untuk *gene cassettes*. *Gene cassettes* adalah elemen pengkode penentu resistensi sehingga tidak memiliki promotor dan memiliki sekuens berulang *downstream* (Prasetyo, 2009).

Dari beberapa faktor penting penyebaran resistensi antar isolat *Shigella* di atas, kebanyakan resistensi obat pada bakteri usus termasuk *Shigella* sp. secara umum disebabkan oleh perluasan penularan plasmid resisten pada berbagai genus (WHO, 2009).

Berdasarkan penelitian yang dilakukan oleh Badan Penelitian dan Pengembangan Departemen Kesehatan RI pada tahun 1995-1996, hasil uji resistensi kuman *Shigella* terhadap beberapa jenis antibiotik terpilih dan antibiotik alternatif menunjukkan bahwa antibiotik *trimethoprim-sulfamethoxazole* masih efektif untuk diare yang disebabkan oleh bakteri *Shigella*. Untuk antibiotik *ampicillin*, 50% isolat *Shigella* telah menjadi resisten terhadap obat ini. Adapun tingkat multi resisten kuman *Shigella* mencapai 3 jenis antibiotik. Hal ini dapat menimbulkan kekhawatiran di dunia medis karena bila terjadi wabah (*outbreak*) diare yang disebabkan oleh infeksi kuman yang telah resisten tersebut akan sulit ditanggulangi dengan pengobatan antibiotik (Triatmodjo dan Oktarina, 1996).

Bakteri mempunyai beberapa mekanisme untuk dapat bertahan hidup dari obat antimikroba, di antara lain:

- Memproduksi enzim yang merusak obat
- Mengubah permeabilitas membran sel
- Mengubah struktur target terhadap obat

- Mengembangkan jalan metabolisme baru (Dzen dkk., 2003).

### 2.3.2. Uji Kepekaan terhadap Bakteri *In Vitro*

Uji kepekaan bakteri terhadap obat-obatan secara *in vitro* bertujuan untuk mengetahui obat antimikroba yang masih dapat digunakan untuk mengatasi infeksi oleh bakteri tersebut. Uji kepekaan terhadap obat antimikroba pada dasarnya dapat dilakukan melalui dua cara, yaitu metode dilusi dan metode difusi cakram (Dzen dkk., 2003).

#### a. Metode Dilusi

Metode ini digunakan untuk menetapkan KHM (kadar hambat minimal) dan KBM (kadar bunuh minimal) dari obat antimikroba (Dzen dkk., 2003).

#### b. Prinsip Metode Dilusi Tabung

- Menggunakan satu seri tabung reaksi yang diisi media cair dan sejumlah sel bakteri tertentu yang diuji;
- Masing-masing tabung diisi dengan obat yang telah diencerkan secara serial;
- Seri tabung diinkubasikan 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 (tidak ada pertumbuhan mikroba) adalah KHM dari obat;
- Biakan dari semua tabung yang jernih diinokulasikan pada media agar padat lalu diinkubasikan, dan keesokan harinya diamati ada tidaknya koloni bakteri yang tumbuh;



- Konsentrasi terendah obat pada biakan padat yang ditunjukkan dengan tidak adanya pertumbuhan koloni bakteri adalah KBM dari obat terhadap bakteri uji (Dzen *dkk.*, 2003).

c. Prinsip Metode Dilusi Agar

Pada metode ini masing-masing konsentrasi zat antimikroba ditambahkan pada media agar terlebih dahulu, kemudian dituang ke cawan petri hingga memadat. Setelah itu, bakteri diinokulasi pada agar tersebut. Konsentrasi terendah dari zat antimikroba yang menghambat pertumbuhan bakteri dinyatakan sebagai konsentrasi hambat minimal (Tortora *et al.*, 2001).

d. Metode Difusi Cakram

Prinsip metode difusi cakram yaitu obat dijenuhkan kedalam kertas saring (cakram kertas). Kertas saring yang mengandung obat tertentu ditanam pada media perbenihan agar padat yang telah dicampur dengan bakteri yang diuji, lalu diinkubasikan 37°C selama 18-24 jam. Amati zona jernih disekitar kertas saring yang menunjukkan tidak adanya pertumbuhan bakteri (Dzen *dkk.*, 2003).

Untuk mengevaluasi hasil uji kepekaan tersebut (apakah isolat bakteri resisten atau sensitif terhadap obat), dapat dilakukan dua cara sebagai berikut (Dzen *dkk.*, 2003):

- Cara **Kirby bauer**, yaitu dengan cara membandingkan diameter dari area jernih (zona hambatan) di sekitar cakram dengan tabel standar yang dibuat oleh NCCLS ini dapat diketahui kriteria sensitif, sensitif intermediet, dan resisten.
- Cara **Joan Stokes**, yaitu dengan cara membandingkan radius zona hambatan yang terjadi antara bakteri kontrol yang sudah diketahui kepekaannya terhadap obat tersebut dengan isolat bakteri yang diuji. Pada

cara ini, prosedur uji kepekaan untuk bakteri kontrol dan bakteri uji dilakukan bersama-sama dalam satu piring agar.

Metode ini dipengaruhi oleh beberapa faktor fisik dan kimia, selain faktor antara obat dan organism (misalnya sifat media dan kemampuan difusi, ukuran molekuler dan stabilitas obat). Meskipun demikian, penggunaan cakram tunggal pada setiap antibiotik dengan standarisasi yang baik terhadap faktor-faktor tersebut diatas, dapat menentukan apakah bakteri peka atau resisten dengan cara membandingkan zona hambatan standar pada obat yang sama (Jawetz *et al.*, 2005).

