

## BAB 2

### TINJAUAN PUSTAKA

#### 2.1 *Streptococcus pyogenes*

*Streptococcus pyogenes* mempunyai nama lain *Streptococcus* grup A. Transmisi bakteri ini melalui kontak langsung dengan saliva atau cairan nasal dari individu yang terinfeksi. Bakteri ini merupakan patogen pada manusia yang umumnya menyebabkan berbagai macam penyakit dengan tingkat kondisi ringan, seperti pharyngitis dan impetigo, sampai penyakit yang menyebabkan kematian, termasuk *streptococcal toxic shock syndrome* dan *necrotizing fasciitis* (McNamara, 2006). *Streptococcus pyogenes* berperan besar sebagai patogen karena mempunyai kemampuan untuk berkolonisasi dan berkembang biak serta menyebar secara cepat untuk menghindari fagositosis dan membuat sistem kekebalan tubuh tidak dapat mengidentifikasi dengan baik (Todar, 2008).

##### 2.1.1 Morfologi dan Identifikasi

*Streptococcus* mempunyai berbentuk bulat atau rantai panjang karena bakteri ini membelah pada sumbu vertikal dan terkadang berkapsul seperti yang ditunjukkan pada gambar 2.1. Diameternya berkisar antara 0,5-1  $\mu\text{m}$ . Bakteri yang termasuk golongan *Streptococcus* ini dibagi menjadi tiga golongan berdasarkan hemolisisnya dalam agar darah yaitu  $\alpha$ -hemolitik (hemolisis sebagian),  $\beta$ -hemolitik (hemolisis seluruhnya), dan  $\gamma$ -hemolitik (tidak terhemolisis). *Streptococcus pyogenes* merupakan bakteri gram positif grup A yang bersifat  $\beta$ -hemolitik serta katalase-negatif, dan dapat menjadi gram negatif

pada bakteri yang telah tua, serta pada bakteri yang telah difagosit oleh leukosit (Todar, 2008).



Gambar 2.1 *Streptococcus pyogenes* pada pewarnaan gram (Todar, 2008).

Koloni *streptococcus* tampak kecil dengan ukuran kurang dari 1 mm pada agar darah yang dikulturkan selama 18 sampai 24 jam. Koloni *streptococcus* berbentuk bulat seperti bintik kecil dengan warna bening sampai *opaque*. Galur dari *streptococcus* grup A dapat dibagi lagi berdasarkan sifat koloidnya menjadi *matt*, *glossy*, dan *mucoïd* (Todar, 2008).



Gambar 2.2 *Streptococcus pyogenes* pada uji hemolisis (Todar, 2008).

Pengambilan spesimen bakteri ini untuk membedakannya dari bakteri lain adalah pertama spesimen tersebut dilakukan pewarnaan gram, selanjutnya spesimen diinokulasi pada medium cair, diinkubasi, kemudian ditanam dalam

*blood agar plate* (agar darah) untuk melihat sifat hemolisisnya. Pada uji hemolisis tampak bahwa terjadi lisis pada kultur darah dan koloni berwarna bening sampai *opaque* seperti yang ditunjukkan pada gambar 2.2. Kemudian dilakukan tes katalase pada hasil biakan untuk membedakan bakteri tersebut dengan bakteri *staphylococcus*. Selain itu dapat juga dilakukan tes serologis terhadap karbohidrat C spesifik dan protein M. Tes terakhir yang dilakukan adalah uji saring untuk *streptococcus* grup A dengan cakram basitrasin (Dzen, dkk., 2003).

### 2.1.2 Penentu Patogenitas dan Toksin

Bakteri *Streptococcus pyogenes* menghasilkan sejumlah enzim dan eksotoksin yang merupakan substansi biologis aktif diantaranya streptokinase, hyaluronidase, DNase, dan hemolisin. Kombinasi enzim dan eksotoksin yang dimiliki oleh *Streptococcus pyogenes* menentukan tingkat patogenitas bakteri ini (Samaranayake, 2007).

*Streptococcus pyogenes* memiliki sejumlah faktor virulensi salah satunya M protein, *fibronectin binding protein* (protein F), dan *lipoteichoic acid* untuk adhesi. M protein merupakan antibodi yang terbentuk berumur panjang. Sifat toksitasnya meningkat dengan adanya streptolisin O, DNase, streptokinase, dan hyaluronidase. Selain itu terdapat juga kapsul *hyaluronic acid* yang menghambat fagositosis, invasins, dan eksotoksin dalam bentuk toksin pyrogenic (*erythrogenic*) (Dzen, dkk., 2003; Todar, 2008).

### 2.1.3 Media Perbenihan

Kultur *Streptococcus pyogenes* secara *in vitro*, memerlukan media yang kaya akan zat pertumbuhan, contohnya pada agar darah. Streptokokus tumbuh

dengan baik pada medium yang diperkaya atau *enriched medium*, yaitu medium yang mengandung darah, serum, atau transudat misalnya asites. pH yang dibutuhkan adalah 7,4 sampai 7,6 dengan suhu optimal 37° C (Dzen, dkk., 2003). Selain itu, perlu ditambahkan CO<sub>2</sub> sebesar 10 % karena bakteri ini juga bersifat anaerob fakultatif. Sebagai golongan *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 Streptolysin O dan Streptolysin S, khususnya Streptolysin S yang bersifat non-antigenik (Samaranayake, 2007).

#### 2.1.4 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 (Dzen, dkk., 2003).

Streptolysin O yang dihasilkan oleh *Streptococcus pyogenes* bersifat toksik terhadap sel otot jantung dan leukosit. Penyuntikan streptolysin pada hewan dapat menimbulkan kematian yang disebabkan oleh kerusakan sel miokard. Pada medium agar darah, Streptolysin O bertanggung jawab pada proses hemolisis dari *deep culture* dan bersifat antigenik (Dzen, dkk., 2003).

Streptolysin 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)

### 2.1.5 Penyakit yang Disebabkan Oleh *Streptococcus pyogenes*

Sejumlah penyakit dalam rongga mulut 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 yang ditimbulkan oleh *Streptococcus pyogenes* yaitu cheilitis angularis dan cellulitis. Cheilitis angularis adalah infeksi pada komisura bibir yang dapat melibatkan koinfeksi antara *Candida albicans*, *Staphylococcus aureus*, dan *Streptococcus pyogenes*. Secara klinis daerah yang terinfeksi tampak eritematus dan berfisur (Greenberg dan Glick, 2003; Neville *et al*, 2002). Cellulitis adalah abses periapikal yang mengalami eksaserbasi dan memiliki kemungkinan untuk berkembang menjadi cellulitis ataupun osteomyelitis. Bila kandungan abses yang purulen menyebabkan perforasi korteks dan menyebar ke jaringan lunak maka terjadi cellulitis (Neville, dkk. 2002; Samaranyake, 2007; Todar, 2008).

### 2.1.6 Resistensi *Streptococcus pyogenes* Terhadap Antibiotik

Berdasarkan penelitian, *Streptococcus pyogenes* sensitif terhadap antibiotik golongan beta laktam, seperti *penicillin*, demikian pula *erythromycin*, *clindamycin*, *imipenem*, *rifampin*, *vancomycin*, *macrolides* and *lincomycin*. Tetapi, beberapa strain bakteri telah ditemukan resisten terhadap *fluoroquinolones*, *macrolides*, *lincomycin*, *chloramphenicol*, *tetracyclines*, dan *cotrimoxazole*

(Bessen, 2009; Cohen *et al.*, 2005; Arai *et al.*, 2000; Canton *et al.*, 2002; Arvand *et al.*, 2000).

## 2.2 Rimpang Jahe Merah (*Zingiber officinale var. Rubrum*)

Rimpang jahe merah (*Zingiber officinale var. Rubrum*) atau sering disebut sebagai jahe sunti, dapat dimanfaatkan dalam beberapa hal antara lain sebagai bahan ramuan obat tradisional, bahan baku industri makanan dan minuman, dan bumbu dapur atau rempah – rempah. Semua manfaat tersebut berdasarkan kebiasaan orang tua pada zaman dahulu dan diwariskan secara turun temurun. Pengolahan rimpang jahe merah dimulai dari rumah secara sederhana sampai menggunakan teknologi yang tepat guna sehingga manfaat rimpang jahe merah dapat digunakan lebih komersial (Tim Lentera, 2002).

Rimpang jahe merah mengandung minyak atsiri, damar, mineral sineol, fellandren, kamfer, borneol, zingiberin, zingiberol, zingeron, lipidas, asam amino, niacin, vitamin A, B1, C, dan protein. Minyak jahe berwarna kuning dan kental. Minyak ini kebanyakan mengandung terpen, fellandren, dextrokamfen, bahan sesquiterpen yang dinamakan zingiberen, zingeron, damar, dan pati (Kardarron, 2009). Kandungan senyawa metabolit sekunder yang terdapat pada tanaman jahe merah yang dapat bertindak sebagai antibakteri adalah terutama golongan flavonoid, fenil, terpenoid, dan minyak atsiri (Nursal dan Juwita, 2006).

### 2.2.1 Morfologi dan Karakteristik

Jahe merah merupakan tumbuhan herbal menahun yang tumbuh liar di ladang berkadar tanah lembab dan memperoleh banyak sinar matahari. Batangnya tegak, berakar serabut, dan berumbi dengan rimpang mendatar. Tumbuhan semak berbatang semu ini tingginya bisa mencapai 30 cm sampai 1

m. Jahe berkulit agak tebal yang membungkus daging umbi yang berserat dan berwarna coklat dengan aroma khas. Bentuk daun bulat panjang dan tidak lebar. Bunganya memiliki 2 kelamin dengan 1 benang sari dan 3 putik bunga. Bunga ini muncul pada ketiak daun dengan posisi duduk. Biasanya jahe ditanam pada dataran rendah sampai dataran tinggi (daerah tropis dan subtropis) pada ketinggian 1500 m di atas permukaan laut (Kardarron, 2009).

Rimpang jahe merah berwarna merah hingga jingga muda dengan ukuran 12,33 - 12,60 cm seperti yang ditunjukkan pada gambar 2.3. Tingginya mencapai 5,86 - 7,03 cm. Berat rata-rata 0,29 - 1,17 kg. Akar agak berserat dengan panjang 17,03 - 24,06 cm dengan diameter 5,36 - 5,46 mm (Tim Lentera, 2002).



Gambar 2.3 Rimpang jahe merah (Matondang, 2005).

### 2.2.2 Habitat dan Persebaran

Tumbuhan ini berasal dari Asia Selatan (India) dan RRC. Tanaman jahe merah biasanya ditanam di daerah beriklim panas, terutama di tanah gembur, kering, dan subur. Tanaman jahe bisa dipanen bila daunnya telah menguning (Efendi, 2009).

Jahe merah mudah tumbuh di tempat yang terbuka sampai tempat yang agak ternaung, di tanah padat, kering, ataupun gembur, di kebun, dan pekarangan. Tanaman jahe merah dapat tumbuh di dataran rendah sampai ketinggian lebih dari 900 meter di atas permukaan laut. Tanaman jahe dijumpai di negara tropis dan subtropis, antara lain India, Malaya, Cina, negara Mediterania, dan Afrika (Matondang, 2005).

### 2.2.3 Efek Antimikrobia

Rimpang jahe merah memiliki efek antibakteri dari kandungan *volatile oil* atau minyak atsiri. Minyak atsiri pada rimpang jahe merah ini mengandung berbagai zat aktif yang diantaranya senyawa golongan terpenoid, flavonoid, dan alkaloid. Golongan terpenoid dalam rimpang jahe merah yaitu zerumbone, zingiberen, dan limonene (Murakami *et al.*, 2004). Senyawa flavonoid yaitu phydroxybenzaldehyde, vanillin, dan kaempfenol (Jang *et al.*, 2004). Alkaloid yaitu gingerol (Phadke *et al.*, 1998).

Alkaloid yang terkandung dalam ekstrak etanol rimpang jahe merah (*Zingiber officinale var. Rubrum*) dapat mengganggu komponen penyusun peptidoglikan pada sel bakteri sehingga dinding sel tidak terbentuk dengan utuh yang mengakibatkan lisisnya bakteri tersebut (Cowan, 1999). Terpenoid dapat berikatan dengan protein dan lipid yang terdapat pada membran sel bakteri sehingga mengganggu transport nutrisi yang dapat menyebabkan sel bakteri kekurangan nutrisi dalam pertumbuhannya sehingga terjadi lisis sel (Nursal dan Juwita, 2006). Tanin bekerja dengan cara berikatan pada adhesin faktor pada bakteri dan membentuk kompleks dengan polisakarida pada dinding sel bakteri, sehingga dapat menghambat pertumbuhan bakteri tersebut (Prakoso, 2006). Flavonoid bekerja dengan cara membentuk senyawa kompleks terhadap protein



ekstrasel yang mengganggu integritas membran sel bakteri (Cowan, 1999). Selain itu flavonoid merupakan senyawa fenol yang mempunyai beberapa mekanisme yaitu merusak dinding sel sehingga mengakibatkan lisis atau menghambat proses pembentukan dinding sel pada sel yang sedang bertumbuh, mengubah permeabilitas membran sitoplasma yang menyebabkan kebocoran nutrisi dari dalam sel, dan mendenaturasi protein sel (Peoloengan *et al.*, 2006).

### 2.3 Uji Kepekaan Bakteri Terhadap Antimikroba

Uji kepekaan bakteri umumnya dapat dilakukan dengan dua cara, yaitu :

#### 1. Metode Dilusi

Metode dilusi ada dua macam, yaitu :

##### - Dilusi Tabung

Dilusi tabung adalah cara yang digunakan untuk menentukan KHM (Kadar Hambat Minimal) dan KBM (Kadar Bunuh Minimal) dari obat antimikroba. 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). Metode dilusi tabung diperkirakan merupakan yang paling akurat

dalam menentukan kepekaan untuk mengukur jumlah (baik unit maupun organisme) dari sebuah agen antimikroba. Prosedur ini menghabiskan banyak waktu dan mahal, terutama jika peneliti ingin mengetahui kepekaan organisme terhadap jumlah obat (Finegold and Martin, 1978).

#### - Dilusi Agar

Metode dilusi agar pada prinsipnya sama dengan dilusi tabung, yang membedakan adalah pada dilusi agar menggunakan medium padat. Antimikroba dicampurkan ke dalam cawan petri berisi agar, kemudian agar dibiarkan mengeras dan disimpan pada refrigerator pada suhu 5°C sampai siap dipakai. Inokulum bakteri diteteskan pada agar ketika hari perlakuan sekitar 0,001 ml atau menggunakan pipet. Inkubasi cawan petri pada suhu 35°C selama 16-18 jam kemudian dapat dilihat hasilnya terdapat pertumbuhan bakteri atau tidak (Finegold and Martin, 1978).

#### 2. Metode Difusi Cakram

Metode difusi cakram, yang sering disebut sebagai uji Kirby-Bauer, menyediakan ukuran kualitatif dari kemampuan sebuah antimikroba untuk menghambat pertumbuhan bakteri. Metode difusi cakram merupakan metode uji kepekaan pertama yang distandarisasikan dan merupakan metode yang sangat berguna meskipun ada pergeseran pada laboratoris menggunakan metode mikrodilusi KHM atau prosedur semiautomatik (McClatchey, 1994).

Obat dijenuhkan ke dalam kertas saring (cakram kertas). Cakram kertas yang mengandung obat tertentu ditanam pada media perbenihan

agar padat yang telah dicampur dengan mikroba uji, kemudian diinkubasikan 37°C selama 18-24 jam (Dzen dkk., 2003). Diakhir masa inkubasi, diukur diameter zona hambatan pertumbuhan dan dicatat dengan satuan milimeter. Ukuran zona hambatan tergantung pada konsentrasi cakram antimikroba dan karakteristik difusi obat melewati agar (McClatchey, 1994).

#### 2.4 Mekanisme Kerja Antimikroba

Mekanisme aksi obat antimikroba dapat dikelompokkan dalam empat kelompok utama, yaitu :

##### 1. Penghambatan Terhadap Sintesis Dinding Sel

Penghambatan terhadap sintesis dinding sel dapat menyebabkan lisis pada sel. Semua obat  $\beta$ -lactam menghambat sintesis dinding sel bakteri dan oleh karena itu aktif melawan pertumbuhan bakteri. Obat  $\beta$ -lactam misalnya basitrasin, sefalosporin, sikloserin, penisilin, dan vankomisin (Brooks *et al.*, 2005).

##### 2. Penghambatan Terhadap Fungsi Membran Sel

Penghambatan terhadap fungsi membran plasma juga dapat menyebabkan lisinya sel. Hal ini disebabkan karena membran sitoplasma mempunyai peran sebagai barrier permeabilitas selektif, membawa fungsi transport aktif, dan kemudian mengontrol komposisi internal sel, bila 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.*, 2005).

### 3. Penghambatan Terhadap Sintesis Protein

Penghambatan terhadap sintesis protein pada bakteri seperti yang telah diketahui dapat disebabkan oleh eritromisin, linkomisin, tetrasiklin, aminoglikosida, dan kloramfenikol. Pada kenyataannya 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 antimikroba dapat menghambat sintesis protein dalam ribosom bakteri tanpa berpengaruh pada ribosom mamalia (Brooks *et al.*, 2005).

### 4. Penghambatan Terhadap Sintesis Asam Nukleat

Penghambatan terhadap sintesis asam nukleat disebabkan oleh obat, 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 memblokir DNA *gyrase* yang berperan pada proses replikasi DNA (Dzen dkk., 2003; Brooks *et al.*, 2005).

## 2.5 Resistensi Bakteri Terhadap Antibiotik

Resistensi bakteri terhadap antibiotik yaitu kemampuan bakteri yang berubah menjadi kebal terhadap antibiotik, diakibatkan perubahan sifat bakteri sehingga tidak dapat lagi dibunuh (WHO, 2011). Secara biokimia, resistensi bakteri terhadap antibiotik dapat terjadi dengan mekanisme, antara lain, inaktivasi antibiotik oleh enzim yang dihasilkan bakteri, modifikasi reseptor obat,

meningkatnya sintesa senyawa yang antagonistik terhadap obat, dan berkurangnya permeabilitas mikroba terhadap obat (Sjahrurachman, 2006).

Menurut para peneliti dari Universitas New York, beberapa bakteri patogen mampu menghasilkan *nitric oxide* yang dapat memproduksi enzim yang membuat bakteri resisten terhadap antibiotik. Kemudian, bakteri yang kebal tersebut dengan cepat berkembang biak dan membuat koloni baru dan makin sulit dibunuh (Mulyatno, 2013).

