

BAB 2

TINJAUAN PUSTAKA

2.1. *Fusobacterium nucleatum*

2.1.1 Karakteristik umum

Bakteri oral Gram negatif *Fusobacterium nucleatum*, sering diisolasi dari plak dental supragingiva dan subgingiva manusia, dan telah ditetapkan sebagai etiologi penyakit periodontal.⁶ Bakteri ini adalah spesies yang paling umum diisolasi dari infeksi ekstra oral dan abses meliputi darah, otak, liver, abdomen dan saluran genital. Bukti terbaru juga menunjukkan bahwa *Fusobacterium nucleatum* dihubungkan dengan meningkatnya risiko kelahiran bayi prematur.¹⁵ Bakteri ini juga dapat menyebabkan apendisitis akut, dan bahkan tumor usus.¹⁶

Fusobacterium nucleatum adalah spesies dari genus *Fusobacterium* yang berasal dari famili *Bacteroidaceae*. Nama *Fusobacterium* diambil dari asalnya yaitu *fuscus*: sebuah poros, dan *bacterion*: sebuah tangkai. Apabila digabungkan, maka pengertiannya adalah sebuah tangkai berbentuk poros. Istilah *nucleatum* berasal dari penampakan nukleasi yang frekuentif pada preparasi mikroskop cahaya dan elektron yang merupakan granul intraselulernya.¹⁷ *Fusobacterium nucleatum* adalah bakteri non spora, non motil, dan Gram negatif. Kebanyakan sel memiliki panjang 5 sampai 10 μm dan memiliki ujung yang tajam. Bakteri ini merupakan anaerob, namun tumbuh dengan keberadaan 6% oksigen. Bakteri ini memproduksi asam butirat sebagai bahan utama fermentasi glukosa dan pepton, beserta lemak, yang membedakan *Fusobacterium* dari bakteri anaerob Gram negatif lainnya.¹⁸

Menurut taksonominya, *Fusobacterium nucleatum* diklasifikasikan berdasarkan :

Kingdom : Bacteria
Filum : Fusobacteria
Famili : Bacteriodaccaeae
Genus : Fusobacterium
Spesies : *Fusobacterium nucleatum*⁶



Gambar 1. *Fusobacterium nucleatum*⁶

2.1.2 Faktor Virulensi

Virulensi dari *Fusobacterium nucleatum* paling utama dikarenakan kemampuan adhesif yang menghubungkan patogen periodontal dan sel pejamu pada awal mula penyakit periodontal. Beberapa faktor virulensi dari *Fusobacterium nucleatum* antara lain:

1. RadD dan FomA

Dua adhesin, RadD dan FomA, adalah membran protein terluar yang memegang peranan interaksi interspesies dan sel pejamu. Protein ini dihubungkan dengan perkembangan biofilm karena memfasilitasi koagregasi *Fusobacterium nucleatum* dan bakteri lainnya seperti *P. gingivalis*. Suatu penelitian terbaru mendemonstrasikan tikus percobaan dengan periodontitis yang diinduksi suspensi bakteri *P. gingivalis* dan *Fusobacterium nucleatum*. Kemudian tikus percobaan ini diberikan antibodi anti-FomA dan pemberian ini menunjukkan reduksi signifikan

pembentukan abses dan pembengkakan gingiva. FomA dapat dijadikan target potensial untuk vaksin penyakit periodontal.¹⁹

2. FadA

Sebuah adhesin baru yaitu FadA, terlibat dalam perlekatan dan invasi ke sel pejamu pada *Fusobacterium nucleatum*.²⁰

FadA memiliki dua bentuk. Jenis pertama adalah pre-FadA non-sekresi yang mengandung 129 asam amino dan terhubung dengan membran bagian dalam. Kedua adalah mFadA yang mengandung 111 asam amino dan dapat dengan mudah dipisahkan dari bakteri dengan pencucian. Pre-FadA dan mFadA bergabung dan membentuk agregat dengan berat molekul tinggi, yang diperlukan dalam perlekatan dan invasi ke sel pejamu.²⁰

3. Produksi Interleukin-8 (IL-8) dan Interleukin-1 (IL-1)

Selain penetrasi bakteri ke dalam jaringan, karakteristik lain yang penting dalam infeksi periodontal yaitu inflamasi, suatu keadaan dimana terjadi infiltrasi neutrofil ke jaringan terinfeksi. Produksi yang terus-menerus dari sitokin proinflamasi, seperti IL-8, penting dalam perkembangan infeksi periodontal dan kerusakan jaringan. Pada penelitian Han dkk, ditemukan bahwa *Fusobacterium nucleatum*, merupakan stimulator terkuat dalam produksi IL-8 dibandingkan dengan 6 bakteri penyebab periodontal lainnya (2 diantaranya merupakan bakteri utama dalam periodontal, yaitu *P. gingivalis* dan *P. intermedia*), sementara *P. gingivalis* merupakan stimulator terlemah.¹⁶

Substansi biologis aktif yang dikeluarkan sel makrofag *Fusobacterium nucleatum*, misalnya IL-1, memiliki banyak aktivitas, seperti stimulasi proliferasi limfosit dan aktivasi sel B. Penelitian menemukan bahwa IL-1 menstimulasi resorpsi tulang pada kultur organ tikus yang di produksi oleh makrofag peritoneal tikus. Penemuan ini menunjukkan bahwa *Fusobacterium* dapat berperan dalam kehilangan tulang alveolar pada penyakit periodontitis kronis.²⁰

4. Lipopolisakarida (LPS)

Lipopolisakarida (LPS), suatu komponen sel dinding bakteri yang merupakan karakteristik bakteri Gram negatif, adalah suatu pola molekular yang

merepresentasikan patogen sebuah bakteri yang menyebabkan sel mamalia mengenali invasi bakteri dan memicu respon kekebalan imun bawaan.²¹ Lipopolisakarida terdiri dari lipid A, antigen O, dan oligosakarida.²² Bagian polisakarida dari LPS memberikan proteksi pada bakteri seperti mencegah serangan komplemen.²¹

Lipopolisakarida dapat mengaktifasi respon imun bawaan dengan menstimulasi *Toll-like Receptor 4* (TLR 4), suatu protein sel yang dapat mengenali produk bakteri. Komponen ini dapat menyebabkan efek yang besar terhadap jaringan periodontal, termasuk makrofag, limfosit, fibroblas, dan osteoblas/osteoklas.²²

5. Induksi Kolagenase-3 (MMP-13)

Kolagenase-3 dapat secara langsung membentuk poket gingiva saat seseorang terkena penyakit periodontal. Kolagenase-3 ini diinduksi oleh migrasi sel yang distimulasi *Fusobacterium nucleatum*. Migrasi sel ini dapat terjadi karena *Fusobacterium nucleatum* dapat melekat pada sel epitel dengan menghidupkan sinyal transduksi yang berhubungan dengan kelangsungan hidup dan migrasi sel.²³

6. Induksi Tumor Necrosis Factor Alpha (TNF- α)

Pada penelitian tentang patogen oral, selain menginduksi IL-8, *Fusobacterium nucleatum* juga dapat menginduksi TNF- α .¹⁶ Tumor Necrosis Factor Alpha (TNF- α) adalah molekul yang berperan penting pada proses inflamasi, perkembangan sistem imun, apoptosis, dan metabolisme lipid. Molekul ini adalah sitokin profinflamasi yang dikeluarkan oleh makrofag dan dikenal atas perannya dalam periodontitis sebagai mediator kerusakan tulang. Mekanisme degradasi tulang yaitu TNF- α segera menstimulasi formasi sel osteoklas dan mendegradasi jaringan ikat.²⁴

2.1.3 Interaksi dengan Bakteri Lain

Fusobacterium nucleatum merupakan organisme penghubung yang dapat menghubungkan spesies bakteri komensal dan spesies bakteri yang berkolonisasi di akhir termasuk patogen periodontal. Faktor virulensi berupa multi-adhesin yang dimiliki *Fusobacterium nucleatum* sangat berkontribusi terhadap komunitas polimikrobia pada kavitas oral. Bakteri koloni awal seperti spesies *Streptococcus*, *A. naeslundii* dan *Veillonella parvula* berikatan dengan *F. Nucleatum*. Sementara adhesin lainnya mengikat bakteri patogen periodontal seperti *Porphyromonas*

gingivalis, *A. Actinomycetemcomitans* dan *Treponema denticola*. Sementara bakteri *Tannerella forsythia* yang dihubungkan dengan periodontitis agresif dan kronis, menggunakan glikoprotein pada permukaan selnya sebagai adhesin untuk melekat kepada *F. nucleatum*.²⁵

2.2 Jahe Merah

Jahe merah memiliki rimpang kecil berwarna putih kekuningan dan seratnya kasar. Jahe jenis ini umumnya dibudidayakan untuk diambil minyak atsirinya. Rimpang Jahe ini mengandung minyak atsiri, pati, resin, asam-asam organik, asam malat, asam oksalat dan gingerol. Jahe merah yang disebut Jahe emprit ini mempunyai rasa yang sangat pedas dan aromanya tajam, sering digunakan sebagai obat dengan kandungan minyak atsiri 2,58-2,72%.²⁶

Secara taksonomi, Jahe merah diklasifikasikan sebagai berikut:

Divisi	: Pteridophyta
Subdivisi	: Angiospermae
Kelas	: Monocotyledoneae
Ordo	: Scitamineae
Famili	: Zingiberaceae
Genus	: Zingiber
Spesies	: <i>Zingiber officinale Roscoe var. Rubrum</i> ²⁷



Gambar 2. Jahe Merah²⁷

2.2.1 Habitat

Habitat Jahe dapat tumbuh pada daerah tropis dengan ketinggian tempat antara 0-1,700 m di atas permukaan laut. Jahe memerlukan suhu tinggi serta curah hujan yang cukup saat masa pertumbuhannya. Suhu tanah yang ideal yaitu antara 25-30°C. Hasil rimpang yang baik diperoleh dengan tanah gembur sehingga memberi kesempatan akar tersebut berkembang dengan normal. Tanaman ini tidak tahan genangan air sehingga irigasinya harus selalu diperhatikan.²⁸

2.2.2 Morfologi Tanaman

Secara morfologi, tanaman Jahe terdiri atas akar, rimpang, batang, daun, dan bunga. Perakaran tanaman Jahe merupakan akar tunggal yang semakin membesar seiring dengan umurnya, hingga membentuk rimpang serta tunas-tunas yang akan tumbuh menjadi tanaman baru. Batang tanaman Jahe merupakan batang semu yang tumbuh tegak lurus. Batang ini terdiri atas seludang-seludang dan pelepah daun yang menutup batang. Bagian luar batang licin dan mengkilap, serta mengandung banyak air.²⁹

Daun tanaman Jahe berbentuk lonjong dan lancip menyerupai rumput-rumputan besar. Ukuran panjang daun sekitar 5-25 cm dan lebar 0,8-2,5 cm. Bagian ujung daun agak tumpul dengan panjang lidah 0,3-0,6 cm. Bila daun mati, pangkal daun tetap hidup dalam tanah. Jika cukup tersedia air, bagian pangkal daun ini akan ditumbuhi tunas dan menjadi rimpang yang baru.²⁹

Bunga tanaman Jahe terletak pada ketiak daun pelindung. Bentuk bunga bervariasi: panjang, bulat telur, lonjong, runcing atau tumpul. Bunga berukuran panjang 2-2,5 cm dan lebar 1-1,5 cm.²⁹

2.2.3. Kandungan Nutrisi

Jahe segar mengandung 80.9% uap, 2.3% protein, 0.9% lemak, dan 1.2% mineral. Amaldehyd adalah komponen baru yang ditemukan pada ekstrak Jahe. Bagian rimpangnya mengandung diterpene dan serat gingerglycolipid A, B dan C18, gingerone, dan lainnya. Kandungan mineral dalam Jahe yaitu zat besi, kalsium dan

fosfor. Jahe juga mengandung vitamin seperti thiamin, riboflavin, niasin dan vitamin C. Komposisinya bervariasi tergantung pada tipe, varietas, kondisi agronomi, metode pengekstrakan, pengeringan dan kondisi penyimpanan.³⁰

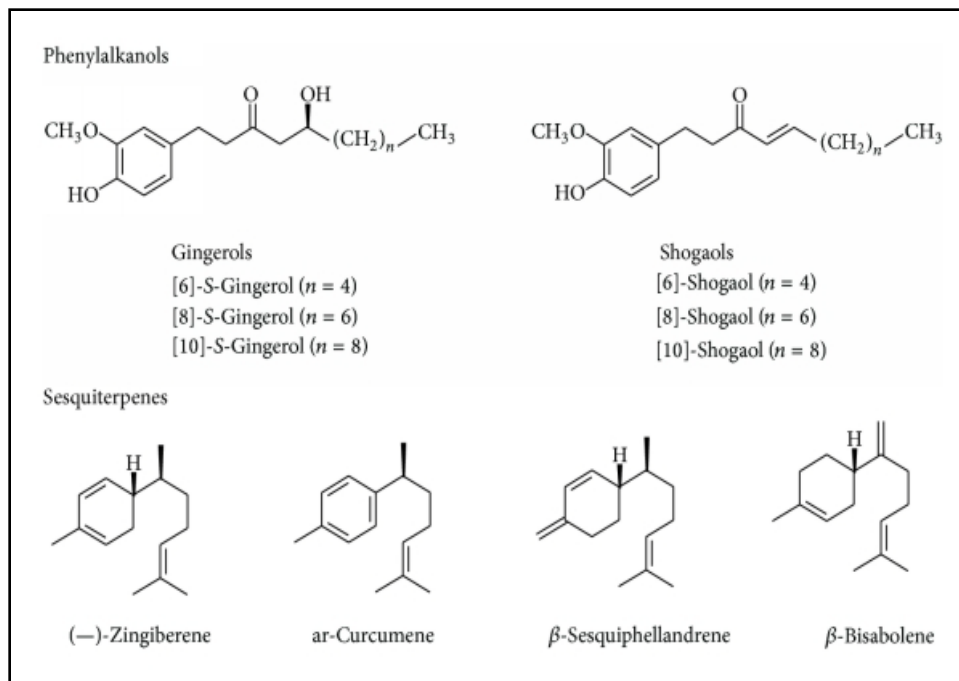
2.2.4 Komponen Kimia

Bahan metabolit kimia Jahe merah terdiri dari komponen menguap (dapat diekstrak dengan cara distilasi) dan komponen tidak menguap, yang memiliki efek pedas. Komponen menguap dari Jahe yaitu minyak Jahe yang didapatkan dengan distilasi bahan Jahe kering. Minyak Jahe ini dikarakteristikan dengan proporsi *sesquiterpene hydrocarbons* yang tinggi dan sangat sedikit *monoterpene hydrocarbons* dan komponen teroksidasi. *Sesquiterpene hydrocarbons* utama terdiri dari komponen *zingiberene*, *ar-curcumene*, β -*bisabolene*, (-)- β -*sesquiphellandrene* dan (E,E)- α -*farnesenes*.³¹

Sementara komponen tidak menguap merupakan komponen bioaktif yang meliputi gingerol, shogaol, zingerone dan paradol. Komponen tidak menguap yang paling banyak adalah gingerol, yang juga banyak mengandung komponen bioaktif seperti diarylheptanoids, 3-dihydroshogaols dan turunan metil ester lainnya.³²

Komponen gingerol yang terbanyak yaitu [6]-gingerol, lalu diikuti 8- dan 10-gingerol dengan konsentrasi yang lebih rendah. Ketika terkena pemanasan atau alkali, gingerol berubah menjadi shogaol dan/atau menjadi *zingerone* dengan proses dehidrasi. Selain memiliki efek antibakteri, shogaol memiliki rasa pedas yang lebih besar dibandingkan dengan gingerol.³¹

Para peneliti di *University of Arizona* juga telah mempublikasikan komponen lainnya yang berkaitan dengan gingerol. Komponen tersebut yaitu paradols, dihydroparadols, turunan acetyl dari gingerol, 3-dihydroshogaols, gingerdiols, mono- dan turunan diacetyl dari gingerdiols, 1-dehydrogingerdiones, diarylheptanoids, methyl [8]-paradol, methyl [6]-isogingerol, methyl [4]-shogaol, [6]-isoshogaol, 6-hydroxy-[8]-shogaol, 6-hydroxy-[10]-shogaol, 6-dehydro-[6]-gingerol, three 5-methoxy-[n]-gingerols (n = 4, 8 and 10), 3-acetoxy-[4]-gingerdiol, 5-acetoxy-[6]-gingerdiol, diacetoxy-[8]-gingerdiol, methyl diacetoxy-[8]-gingerdiol, 5-acetoxy-3-deoxy-[6]-gingerol, 1-hydroxy-[6]-paradol dan lain-lain.³³



Gambar 3. Komposisi kimia Jahe³⁴

2.3 Efek Farmakokinetik Jahe Merah

2.3.1 Efek Antibakteri

Minyak Jahe dan oleoresin Jahe menunjukkan aktivitas antioksidan dan antibakteri yang signifikan. *6-Dehydroshogaol*, *6-shogaol* dan *1-dehydro-6-gingerdione* memperlihatkan daya hambat yang baik terhadap sintesis nitrogen oksida (NO) pada makrofag yang diaktivasi.³⁵ Produksi berlebihan metabolit NO berkontribusi terhadap metabolisme bakteri. Pada penelitian dengan menggunakan metabolit dan analog gingerol dan shogaol stabil pada sistem makrofag, ditemukan bahwa kedua komponen ini menghambat produksi NO.³⁴

Kandungan minyak atsiri pada Jahe merah memiliki efek antibakteri yang kuat. Mekanisme penghambatan dan perusakan bakteri oleh minyak atsiri baik tunggal maupun kombinasi sangat bervariasi tergantung kandungan senyawa aktif dan konsentrasinya. Minyak atsiri dari tanaman umumnya dapat menyusup ke lapisan lipid membran sel bakteri, sehingga menyebabkan membran menjadi lebih permeabel, dan terjadi kebocoran komponen sel vital. Selain itu, minyak atsiri juga dapat mengubah

struktur dan fungsi sel bakteri. Kehilangan permeabilitas sel bakteri diidentifikasi sebagai kematian sel.³⁶

Selain itu, kandungan tanin dan alkaloid pada Jahe merah juga berperan sebagai antibakteri. Tanin merupakan komponen zat organik kompleks dalam bentuk senyawa fenol terbesar yang terdapat di alam dan memiliki kemampuan untuk merusak sel bakteri.³⁰ Alkaloid adalah senyawa metabolit sekunder yang memiliki sifat antibakteri. Mekanisme alkaloid sebagai antibakteri adalah dengan mengganggu pembentukan komponen peptidoglikan dinding sel bakteri, sehingga lapisan dinding sel yang terbentuk tidak sempurna dan bakteri menjadi lisis.³⁷

2.3.2 Efek Antiinflamasi Jahe Merah

Jahe menunjukkan peran vital dalam menghambat sintesis sitokin pro-inflamasi seperti IL-1, TNF- α , dan IL-8. Selain itu, kandungan gingerol, shogaol, dan substansi mirip lainnya dalam oleoresin juga menghambat COX dan 5-lipoksigenase, yang penting dalam metabolisme arakidonat dan mengurangi induksi gen inflamasi.³⁸

Jahe menghambat TNF- α , dan secara tidak langsung juga menghambat aktivasi jalan sinyal NF κ B, seperti translokasi NF κ B ke nukleus, yang dapat mencegah terjadinya metastasis dan angiogenesis. Kandungan 6-gingerol dan 6-paradol memiliki aktivitas antiinflamasi yang kuat dibuktikan dengan terhambatnya produksi TNF- α pada tikus dengan hepatoma.³⁹

2.4 Pengujian Laboratorium untuk Mengetahui Sensitivitas Antibakteri

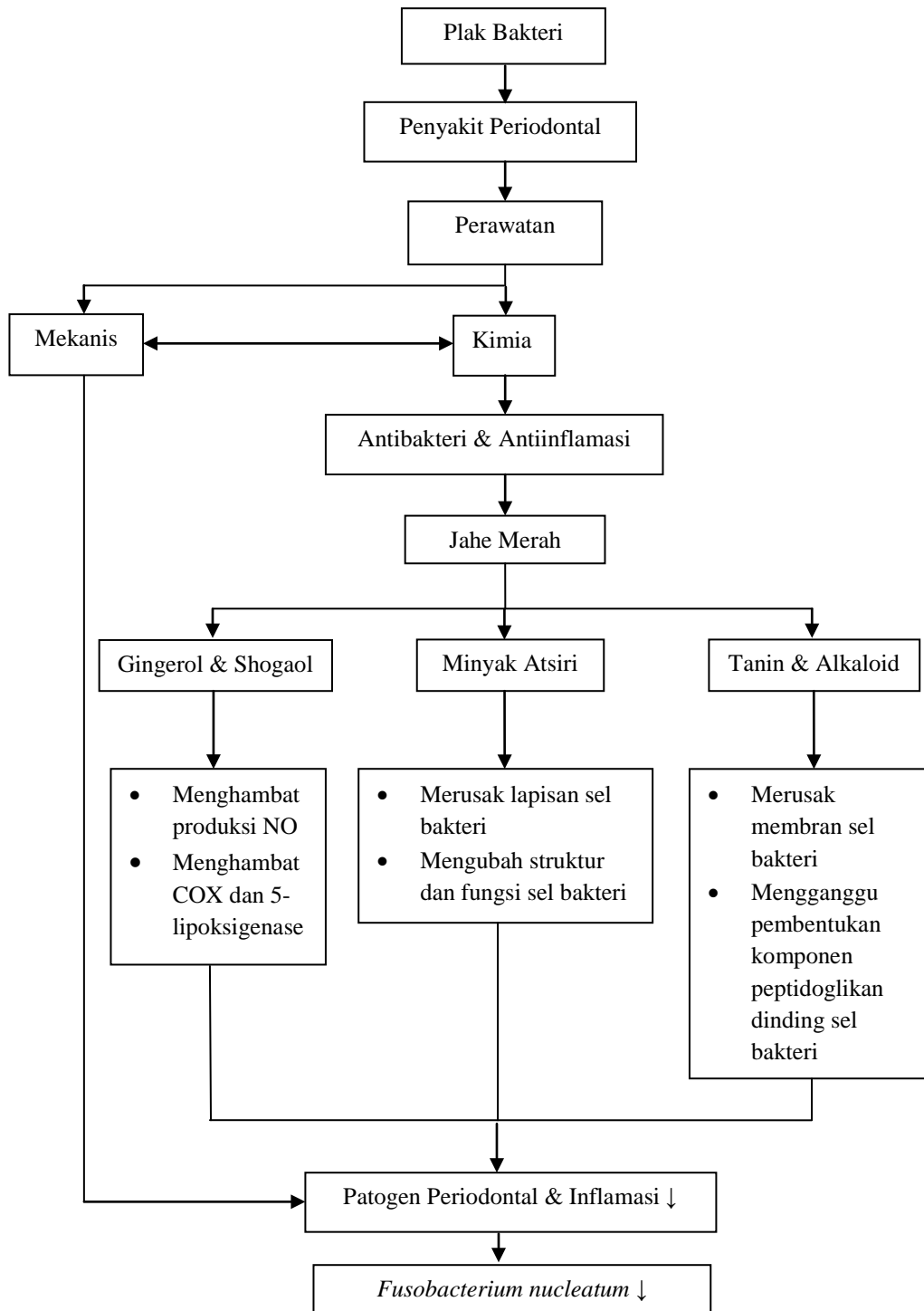
Daya agen antibakteri terhadap organisme dapat diukur secara kualitatif dan kuantitatif. Metode yang dapat mengukur sensitivitas antibakteri secara kualitatif adalah *disc diffusion tests*, sedangkan secara kuantitatif ialah dengan menguji atau menghitung Kadar Hambat Minimum (KHM) dan Kadar Bunuh Minimum (KBM).⁴⁰

Uji *in vitro* ini mengindikasikan apakah konsentrasi terapeutik yang ada merupakan dosis standar dalam menghambat organisme. Hasil uji ini hanya dapat menggambarkan aktivitas obat secara *in vitro*, sedangkan efeknya secara *in vivo* tergantung pada beberapa faktor seperti kemampuan obat untuk mencapai daerah infeksi dan status imun *pejamu*.⁴⁰

Disc diffusion test merupakan metode yang paling sering digunakan dalam menguji sensitivitas suatu agen antibakteri. Pada metode ini, isolat yang akan diuji dibiakkan di seluruh permukaan *agar plate* kemudian diletakkan beberapa disc yang sudah mengandung agen yang akan diuji. Setelah didiamkan selama satu malam dalam suhu 37° C, zona hambat yang terbentuk pada tiap *disc* diukur.⁴⁰

Dalam menetapkan KHM dan KBM, potensi antibiotik dapat diperkirakan secara kuantitatif. Metode yang digunakan adalah *tube dilution technique*, yaitu menggunakan beberapa tabung reaksi yang berisi cairan nutrisi yang cocok dengan organisme yang akan diuji. Kemudian organisme disuntikkan ke dalam cairan tersebut dan diinkubasi selama 24 jam. Kadar Hambat Minimum merupakan konsentrasi terendah suatu agen yang dapat menghambat pertumbuhan organisme secara *in vitro*. Setelah didapatkan KHM, setiap tabung yang terlihat jernih disubkultur di media agar padat untuk dapat ditentukan KBM. Konsentrasi terendah dimana tidak terjadi pertumbuhan bakteri setelah subkultur merupakan KBM.⁴⁰

2.5 Kerangka Teori



2.6 Kerangka Konsep

