

BAB 2 TINJAUAN PUSTAKA

2.1 Uraian Tanaman

Salam (*Syzygium polyanthum* Wight.) memiliki sinonim *Eugenia polyantha* adalah tanaman asli dari Indonesia yang tumbuh di dataran rendah hingga 1.800 meter di atas permukaan laut (Muhtadi, 2012). Daun salam ini juga dapat digunakan sebagai antibakteri, diare, diabetes, hipertensi, asam urat (Utami dan Puspaningtyas, 2013). Daun salam (*Syzygium polyanthum*) ini memiliki nama daerah antara lain Salam (Madura), Salam atau Serai Ubar (Melayu), Salam atau Manting (Jawa), Salam atau Gowok (Sunda), Salam (Makassar), Salam (Bugis) (Hariana, 2008:20). Untuk memahami sifat dari daun salam, terlebih dahulu kita perlu mengetahui klasifikasinya.

2.1.1 Klasifikasi Salam (*Syzygium polyanthum*)

Adapun klasifikasi dari tanaman Salam (*Syzygium polyanthum*) yaitu sebagai berikut:

Kingdom : Plantae
Subkingdom : Tracheobionta
Super divisi : Spermatophyta
Divisi : Magnoliophyta
Kelas : Magnoliopsida
Sub kelas : Rosidae
Ordo : Myrtales
Famili : Myrtaceae
Genus : *Syzygium*
Spesies : *Syzygium polyanthum* (Wight.) Walp. (Putra, 2015).



Gambar 2.1 Tanaman Salam

2.1.2 Deskripsi Tanaman

Syzygium Polyanthum banyak dijumpai di beberapa Negara Asia Tenggara seperti Malaysia, Thailand, Indonesia dan Singapura. Tumbuhan ini ditemukan di perbukitan dan hutan. Namun di pedesaan, tanaman ini tidak diragukan lagi dibudidayakan di ladang dan pertanian di dekat pemukiman penduduk. Ketinggian tanaman bisa mencapai 25 meter. Akarnya lurus dan batangnya membulat dengan cabang yang rimbun. Daunnya lonjong, panjang 5 sampai 15 cm dan lebar 3 sampai 8 cm. Pangkal dan ujung daunnya runcing. Bagian atas daun berwarna hijau tua dan bagian bawah berwarna hijau muda. Tangkai daun sekitar 0,5 sampai 1 cm. Bunga putih kecil dan harum. Buahnya bulat dengan diameter 8 sampai 9 mm. Buah yang belum matang berwarna hijau dan buah yang matang berwarna merah tua. Biji bulat berwarna coklat berdiameter 1 mm (Ismail *et al.*, 2019).

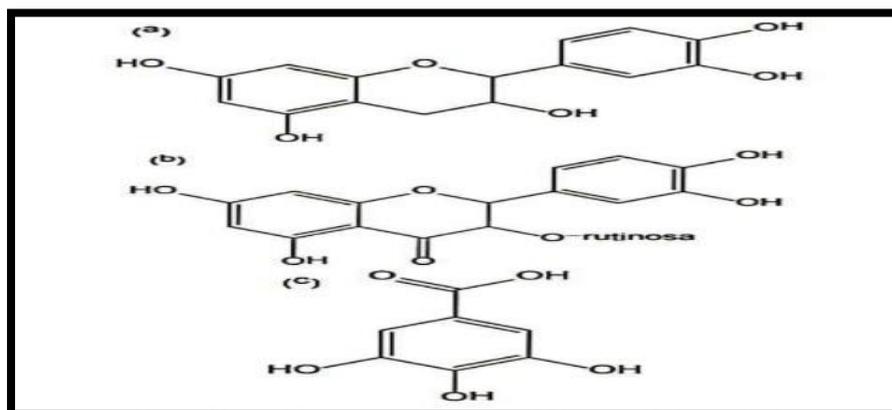
2.1.3 Khasiat Tanaman Salam (*Syzygium polyanthum*)

Daun salam (*Syzygium polyanthum*) merupakan tanaman yang sering digunakan oleh masyarakat di daerah Asia Tenggara seperti Malaysia dan Indonesia sebagai bumbu masak dan obat tradisional (Agoes, 2008; Widyawati *et al*, 2012). Menurut (Habsah *et al*, 2005; Abdelwahab *et al*, 2010; Wijekoon *et al*, 2011) daun salam memiliki fungsi umum yaitu sebagai bumbu masak untuk pemberi warna, penambah cita rasa, penambah aroma, namun sering juga memiliki efek ganda yaitu sebagai antioksidan.

Menurut Adrianto (2012), daun salam telah banyak dipelajari dan diteliti khasiatnya yaitu sebagai antibakteri, dan daun salam telah terbukti memiliki efek antibakteri terhadap *Streptococcus mutans*. Daun salam ini juga dapat digunakan untuk antibakteri, diare, hipertensi, kencing manis, asam urat (Utami dan Puspaningtyas, 2013). Daun salam juga memiliki sifat antibakteri yang dapat menekan proses biokimiawi organisme hidup, terutama proses infeksi bakteri (Utami, 2012).

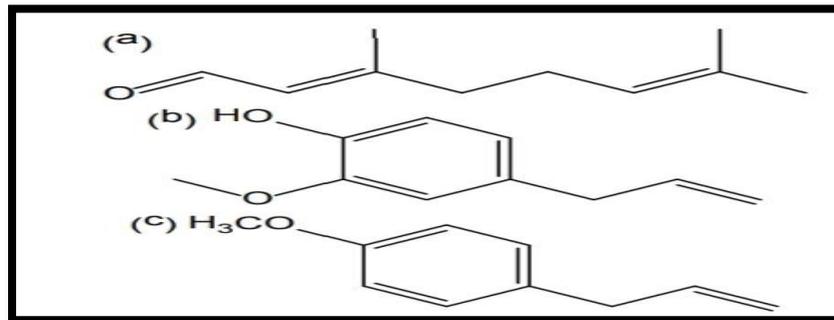
2.1.4 Kandungan Kimia

Daun salam (*Syzygium polyanthum*) memiliki kandungan bahan aktif berupa alkaloid, flavonoid, saponin dan tanin (Utami dan Puspaningtyas, 2013). Tanaman salam mengandung 0,2% minyak atsiri (sitral, eugenol), flavonoid (katekin dan rutin), tannin, dan metil kavicol (methyl cavicol) (Gambar 2.2 dan 2.3).



Gambar 2.2 Senyawa Katekin (a), Rutin (b), Asam Galat (c).

Senyawa ini memiliki sifat antioksidan. Tanin dan flavonoid merupakan bahan aktif dengan sifat anti inflamasi dan antibakteri. Minyak Atsiri secara umum efektif untuk antibakteri, analgesik, dan meningkatkan kemampuan fagosit. Minyak atsiri dari daun salam terdiri dari fenol sederhana, asam fenolat misalnya asam galat (Gambar 2.2), seskuiterpenoid, dan lacton. Ini juga mengandung saponin, lemak dan karbohidrat. Menurut beberapa referensi bahan aktif tanaman salam memiliki efek farmakologis (Harismah & Chusniatun, 2016).



Gambar 2.3 Senyawa Sitrat (a), Eugol (b), Metil kavikol (c).

Flavonoid memiliki aktivitas antibakteri karena flavonoid memiliki kemampuan untuk berinteraksi dengan DNA bakteri dan juga menghambat fungsi membran sitoplasma bakteri dengan mengurangi fluiditas membran dalam dan luar sel bakteri. Sehingga merusak permeabilitas dinding membran dan membran tidak bekerja. Ion hidroksil kimia menyebabkan perubahan bahan organik dan transpor nutrisi sehingga menimbulkan efek toksik pada sel bakteri (Sudirman, 2014).

Tanin yang umumnya ditemukan pada tanaman yang terpisah dari protein sitoplasma dan enzim. Karena tanin merupakan senyawa fenolik yang menyebabkan denaturasi protein dan menghambat pertumbuhan bakteri dengan menurunkan tegangan permukaan, sehingga permeabilitas bakteri meningkatkan atau menurunkan konsentrasi ion kalsium dan menghambat produksi enzim (Sudirman, 2014).

Alkaloid mempunyai kemampuan untuk antibakteri. Mekanisme kerja alkaloid sebagai penghambat pertumbuhan bakteri adalah menghancurkan

komponen peptidoglikan sel bakteri sehingga lapisan dinding sel tidak terbentuk sempurna sehingga menyebabkan kematian sel (Habibi, 2017).

Saponin dapat menurunkan tegangan permukaan sel bakteri, menekan pertumbuhan bakteri dan menyebabkan kebocoran (Nastasha, 2017).

2.2 Simplisia

2.2.1 Pengertian Simplisia

Simplisia adalah bahan alam yang digunakan sebagai obat, yang belum mengalami pengolahan dan berupa bahan kering. Simplisia dibedakan menjadi Simplisia tumbuhan, Simplisia hewan, dan Simplisia pelikan (mineral). Simplisia nabati yaitu simplisia yang berupa tumbuhan utuh, bagian tumbuhan, atau eksudat tumbuhan. Eksudat tumbuhan adalah komponen seluler yang berkembang secara spontan dari tumbuhan, atau yang dikeluarkan dari sel dengan cara tertentu, atau senyawa tumbuhan lain yang dipisahkan dengan cara tertentu dari tumbuhan dan belum berbentuk senyawa murni. Simplisia nabati seringkali datang dari seluruh bagian tumbuhan, tetapi seringkali berupa bagian tumbuhan atau organ seperti akar, kulit akar, batang, kulit kayu, pohon, bagian bunga. Selain itu terdapat eksudat seperti karet, lateks, tragakana, dan oleoresin (Endariani, 2016).

Standarisasi simplisia berarti Simplisia yang digunakan sebagai bahan baku produk farmasi harus memenuhi persyaratan yang dijelaskan dalam monografi yang dikeluarkan oleh Kementerian Kesehatan (Materia Medika Indonesia). Namun, produk yang langsung dikonsumsi (seperti bubuk Jamu) harus memenuhi persyaratan kefarmasian sesuai ketentuan yang berlaku. (Endariani, 2016).

2.2.2 Standarisasi Simplisia

2.2.2.1 Spesifik

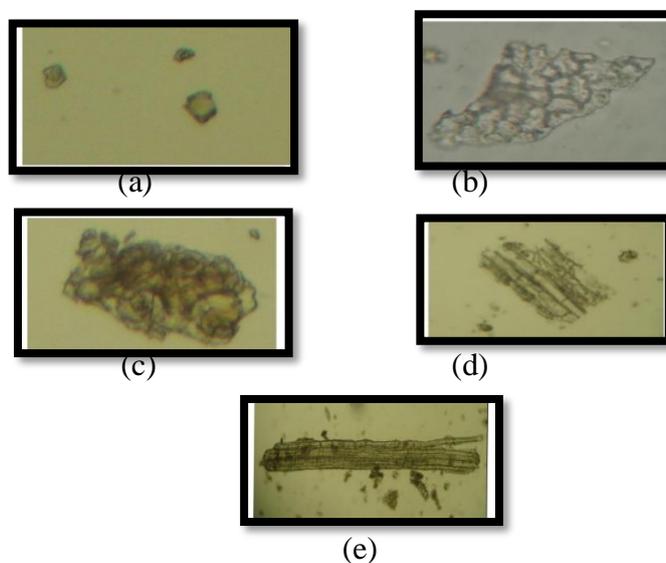
- 1. Organoleptis.** Helaihan daun tunggal, bentuk jorong memanjang, bertangkai pendek, tepi daun rata, mempunyai pangkal daun runcing,

ujung daun runcing, menggulung, tumpul bahkan terbelah, kedua permukaan halus, mengkilap, licin, pertulangan daun menyirip, ibu tulang daun tampak jelas menonjol ke permukaan bawah, berwarna coklat kehijauan pada sisi atas, dan coklat tua pada sisi bawah, bau khas aromatic lemah, rasa kelat.



Gambar 2.4 Simplisia Daun Salam

2. **Makroskopik.** Uji ini dilakukan dengan menggunakan kaca pembesar atau tanpa alat. Metode ini bertujuan untuk mengetahui morfologi tanaman, ukuran dan warna dari simplisia yang akan diujikan (Fajriyah dan Qulub, 2018).
3. **Mikroskopik.** Fragmen pengidentifikasi adalah kristal kalsium oksalat berbentuk prisma, epidermis atas, epidermis bawah dengan stomata, unsur-unsur xilem dengan noktah, dan sklerenkim (Fajriyah dan Qulub, 2018).



Gambar 2.5

Morfologi Simplisia Daun Salam
(FI Herbal Indonesia Edisi II, 2017).

2.2.2.2 Non Spesifik

1. Susut pengeringan : Tidak lebih dari 10 %
 2. Kadar abu total : Tidak lebih dari 2,5 %
 3. Kadar abu tidak larut dalam air : Tidak lebih dari 1,8 %
 4. Sari larut air : Tidak kurang dari 14,8%
 5. Sari larut etanol : Tidak kurang dari 19,9 %
- (Farmakope Herbal Indonesia Edisi II, 2017).

2.2.3 Proses Pembuatan Simplisia

Langkah-langkah berikut agar mendapatkan simplisia yang berkualitas dan juga untuk menghindari terjadinya pencemaran selama proses pengolahan, maka dari itu dilakukan tahap pengolahan:

2.2.3.1 Sortasi Basah

Sortasi basah digunakan untuk memisahkan kotoran dan benda asing lainnya dari bahan Simplisia. Misalnya Simplisia yang terbuat dari akar tanaman obat, perlu menghilangkan zat asing seperti tanah, kerikil, rumput, batang, daun, akar yang rusak dan kotoran lainnya. Tanah mengandung sejumlah besar mikroorganisme. Oleh karena itu, pencucian simplisia selanjutnya dari tanah dapat mengurangi jumlah mikroorganisme awal (Prasetyo & Inorih, 2013).

2.2.3.2 Pencucian

Pencucian simplisia dilakukan untuk menghilangkan kotoran dan kontaminan lain dari bahan simplisia. Pencucian simplisia dilakukan dengan menggunakan air bersih seperti mata air, air sumur, dan air PAM. Simplisia yang mengandung zat yang larut dalam air mengalir, harus dicuci dalam waktu sesingkat-singkatnya (Prasetyo *et al.*, 2013). Pencucian ini dilakukan dengan waktu yang singkat agar tidak menghilangkan zat yang berkhasiat dari tanaman tersebut (Rina *et al.*, 2014).

2.2.3.3 Perajangan

Bahan-bahan Simplisia dilakukan perajangan untuk memudahkan proses pengeringan, pengemasan dan penggilingan. Tanaman atau tumbuhan yang baru diambil dijemur terlebih dahulu dalam keadaan yang masih utuh selama satu hari dan jangan langsung dirajang. Perajangan ini dapat dilakukan dengan menggunakan pisau, dapat juga dihancurkan dengan mesin perajang khusus sehingga dapat diperoleh sesuai dengan irisan yang tipis atau sesuai ukuran yang dikehendaki. Misalnya, Anda dapat menggunakan alat yang disebut RASINGKO (perajang singkong) untuk merajang singkong dan bahan lainnya hingga ketebalan 3 mm atau lebih. Alat ini juga dapat digunakan sebagai perajang bahan simplicia yang diekstraksi dari akar, umbi, rimpang, dan lain-lain (Prasetyo & Inorih, 2013).

2.2.3.4 Pengeringan

Pengeringan ini bertujuan untuk mendapatkan hasil simplisia yang tidak mudah rusak, sehingga simplisia dapat disimpan pada waktu yang lebih lama. Dengan mengurangi kadar air dan menghentikan reaksi enzimatik, ini mencegah penurunan kualitas dan penyederhanaan penghancuran. Pengeringan simplisia dilakukan di bawah sinar matahari atau di alat pengering. Hal-hal yang perlu diperhatikan dalam proses pengeringan adalah suhu pengeringan, kelembaban, aliran udara, waktu pengeringan, dan permukaan bahan (Prasetyo *et al.*, 2013). Pengeringan dapat dilakukan dengan tiga cara diantaranya: dengan sinar matahari langsung, pengeringan udara, dan penggunaan oven yang berlangsung sehingga diperoleh air $\leq 10\%$ (Rina *et al.*, 2014).

2.2.3.5 Sortasi Kering

Proses penyortiran kering dapat dilakukan secara manual untuk mengisolasi zat asing seperti kontaminan dan bagian tanaman yang tidak diinginkan yang tersisa dalam Simplisia kering (Rina *et al.*, 2014).

2.2.3.6 Penyimpanan

Simplisia dapat rusak selama proses penyimpanan. Pilihlah wadah yang tidak bereaksi atau dapat merubah warna simplisia, rasa, bau, dan lain-lain. Simplisia yang bersifat termolabil membutuhkan wadah yang dapat melindungi simplisia dari cahaya, seperti plastik gelap, botol, aluminium foil, dan kaleng. Simplika kering biasanya disimpan pada suhu ruang (15°C-30°C) (Rina *et al.*, 2014).

2.3 Ekstraksi

2.3.1 Pengertian Ekstraksi

Ekstraksi adalah pemisahan bagian tanaman yang aktif secara medis menggunakan pelarut selektif dengan cara standar. Ekstraksi bertujuan untuk mengisolasi metabolit tanaman terlarut (Azwanida, 2015). Ekstraksi pelarut memerlukan pemilihan, dan ada beberapa pertimbangan ketika memilih pelarut, seperti selektivitas kelarutan, keamanan dan biaya. (Zhang *et al.*, 2018).

2.3.2 Metode Ekstraksi

2.3.2.1 Konvensional

Metode konvensional mempunyai dua metode yaitu cara dingin dan cara panas.

A. Cara Dingin. Pada cara kerja ini, tidak ada pemanasan yang dilakukan selama proses ekstraksi, yang bertujuan agar tidak merusak senyawa yang diinginkan. Jenis-jenis metode ekstraksi dengan cara dingin, diantaranya:

1. **Maserasi.** Ini adalah metode yang sangat sederhana dan memiliki kekurangan waktu ekstraksi yang lama dan efisiensi ekstraksi yang rendah (Ćujić, 2016). Maserasi adalah metode yang paling sederhana dan paling umum digunakan. Metode ini cocok untuk skala kecil maupun industri (Agoes, 2007). Prosedur ini dilakukan

dengan menempatkan serbuk tanaman dan pelarut yang sesuai dalam wadah yang tertutup rapat pada suhu kamar. Proses ekstraksi dihentikan ketika tercapai keseimbangan antara konsentrasi senyawa dalam pelarut dan konsentrasi dalam sel tumbuhan. Setelah proses ekstraksi, pelarut dipisahkan dari sampel dengan penyaringan. Kelemahan utama dari metode ini adalah memakan waktu banyak, menggunakan sejumlah besar pelarut dan dapat mengakibatkan hilangnya beberapa senyawa. Selain itu, beberapa senyawa sulit diekstraksi pada suhu kamar. Sisi lain, metode maserasi dapat menghindari kerusakan pada senyawa yang tidak tahan panas.

2. **Perkolasi.** Perkolasi adalah metode filtrasi di mana filter atau penyari dilewatkan melalui bubuk simplisia yang sudah dibasahi. Prinsip ekstraksi dengan perkolasi adalah serbuk simplisia ditempatkan dalam wadah berbentuk silinder, bagian bawah terdapat sekat berpori, cairan saringan dialirkan serbuk dari atas ke bawah melalui serbuk tersebut, kemudian cairan penyari tadi akan melarutkan zat aktif dari dalam sel-sel simplisia yang dilalui sampel dalam keadaan jenuh. Gerakan yang terjadi ke bawah disebabkan oleh kekuatan gravitasinya sendiri dan tekanan filter oleh cairan di atas, dan dikurangi oleh gaya kapiler yang melawan gerakan ke bawah (Dirjen POM, 2014).

Kelebihan metode perkolasi adalah sebagai berikut (Sulaiman, 2011):

- a) Tidak terjadi kejenuhan.
- b) Aliran meningkatkan difusi (dengan mengalirkan cairan filter sehingga zat tersebut terdorong keluar sel).

Kekurangan dari metode perkolasi adalah sebagai berikut (Sulaiman, 2011):

- a) Filter fluid lebih banyak.

b) Hal ini dilakukan secara terbuka, sehingga ada risiko kontaminasi mikroba pada pemurni air.

B. Cara Panas. Ekstraksi dengan cara panas melibatkan pemanasan selama proses ekstraksinya berlangsung. Dengan adanya panas secara langsung dapat mempercepat ekstraksi dibandingkan dengan cara dingin. Jenis-jenis metode ekstraksi dengan cara panas, diantaranya:

1. **Infusa.** Infusa adalah metode ekstraksi yang menggunakan pelarut air pada suhu 90°C selama 15 menit (merendam wadah injeksi dalam penangas air mendidih) (Hasrianti *et al.*, 2016), itu dibuat hanya dengan memanaskannya dalam penangas air pada suhu 90°C selama 15 menit dengan sesekali diaduk. Kemudian disaring pada suhu tinggi atau saat keadaan panas (Khafidhoh *et al.*, 2015).
2. **Soxhletasi.** Soxhletasi adalah proses penyaringan berulang yang menghasilkan hasil yang sempurna dan menggunakan pelarut yang relatif sedikit. Pelarut organik dapat berulang kali menarik senyawa organik yang ditemukan dalam bahan alam. Menurut Kadji *et al* (2013) metode ekstraksi soxhlet dikatakan telah menghasilkan hasil yang lebih tinggi dibandingkan dengan perendaman (maserasi). Hal ini disebabkan adanya perlakuan panas yang dapat meningkatkan kemampuan pelarut untuk mengekstrak senyawa yang tidak larut pada suhu kamar, dan terjadinya penarikan senyawa-senyawa yang lebih maksimal oleh pelarut yang bersirkulasi pada proses kontak dengan simplisia untuk mencapai hasil yang meningkat.
3. **Dekok.** Ekstraksi dengan cara ini yaitu dengan pelarut air selama 30 menit pada temperatur 90°C (Simanjuntak, 2008).
4. **Refluks.** Teknik refluks merupakan ekstraksi yang menggunakan pelarut dalam jumlah terbatas yang relatif konstan untuk jangka

waktu tertentu dan relatif konstan dengan adanya pendinginan ulang atau biasa disebut kondensor (Hasrianti et al., 2016).

5. **Digesti.** Teknik digesti merupakan ekstraksi maserasi yang diaduk terus menerus pada suhu 40-50 °C yang lebih tinggi dari suhu ruangan (Hasrianti et al., 2016).

2.3.2.2 Non-Konvensional

Beberapa metode non-konvensional diantaranya:

- A. ***Ultrasound Assisted Extraction (UAE).*** UAE merupakan salah satu metode ekstraksi yang menggunakan energi ultrasonik. Ketika campuran ekstraksi disonikasi, ultrasound menembus dinding sel dan melepaskan isi sel ke dalam media ekstraksi (Toma, 2001). UEA memanfaatkan efek kavitasi berupa pembentukan, pertumbuhan, dan pecahnya gelembung-gelembung mikro (microbubbles) yang melepaskan sejumlah energi tertentu yang biasa disebut dengan hotspot (Saleh, 2016).

Mekanisme ekstraksi untuk model ini melibatkan dua fenomena fisik. Yaitu, difusi bagian tanaman melalui dinding sel dan penghilangan isi sel oleh pelarut setelah dinding sel dihancurkan. Keuntungan ekstraksi menggunakan model ini adalah waktu ekstraksi yang singkat, konsumsi energi yang rendah dan konsumsi pelarut yang rendah. Energi ultrasonik memberikan pencampuran yang efektif, transfer energi yang cepat, gradien suhu dan suhu ekstraksi yang lebih rendah, selektivitas tinggi dalam ekstraksi bahan aktif, peralatan kompak/kecil, respons lebih cepat terhadap sistem kontrol, start up juga lebih cepat. Metode ini juga dapat diatur dengan menambah atau mengurangi kapasitas ekstraksi dan menghilangkan beberapa langkah yang tidak perlu. Salah satu kelemahan ekstraksi ini adalah biaya tinggi, pengurangan bahan aktif karena pembentukan radikal bebas,

dan perubahan molekul bahan aktif yang diekstraksi karena aksi energi ultrasonic yang lebih dari 20 kHz (Endariani, 2016).

B. *Microwave Assisted Extraction (MAE)*. Ekstraksi dengan metode ini merupakan teknik ekstraksi yang menggunakan gelombang mikro untuk mengekstrak bahan aktif dari berbagai bahan baku dengan menggunakan pelarut cair yang sesuai. Gelombang mikro adalah medan elektromagnetik dalam rentang frekuensi 300 MHz hingga 300 GHz. Gelombang mikro ini terdiri dari dua medan beresilasi yang tegak lurus satu sama lain, yaitu medan listrik dan medan magnet.

Prinsip pemanasan gelombang mikro didasarkan pada tumbukan langsung bahan-bahan polar. Beberapa keuntungan dari metode ekstraksi ini adalah laju pemanasan yang lebih cepat, gradien suhu yang lebih kecil, ukuran perangkat/ peralatan yang lebih kecil, dan hasil ekstraksi yang lebih tinggi. Teknik ekstraksi ini lebih selektif ketika mengekstraksi bahan organik dan organometalik yang terikat sangat erat pada matriks awal. Teknik ekstraksi ini menggunakan pelarut dalam jumlah yang sedikit dan ramah lingkungan. Optimasi ekstraksi dengan metode ini meningkatkan kapasitas ekstrak zat aktif berdasarkan jenis pelarut, konsentrasi pelarut, ukuran partikel matriks bagian tanaman, waktu dan daya pembangkitan gelombang mikro dalam meningkatkan kemampuan ekstrak bahan aktif dalam menyumbangkan electron (Endariani, 2016).

C. *Enzyme Assisted Extraction (EAE)*. Teknik ekstraksi ini biasanya digunakan untuk mengekstrak minyak yang terkandung dalam berbagai jenis biji-bijian. Faktor-faktor yang dapat mempengaruhi keberhasilan ekstraksi teknik ini adalah komposisi dan konsentrasi enzim, ukuran partikel bagian tanaman yang akan diekstraksi, rasio padatan terhadap air, waktu hidrolisis, dan kadar air dalam partikel. Teknologi ini ramah lingkungan karena menggunakan air sebagai

pelarut sebagai pengganti pelarut organik untuk mengekstrak senyawa bahan aktif dan minyak (Endariani, 2016).

2.4 Diare

2.4.1 Definisi Diare

Diare merupakan masalah kesehatan global terutama di negara berkembang seperti Indonesia yang angka kesakitannya masih tinggi dan dapat berakibat fatal, apalagi jika pengobatannya lambat. Peristiwa ini paling sering terjadi pada bayi dan balita. Diare adalah suatu kondisi di mana lebih sering buang air besar dari biasanya dengan konsistensi yang lembek hingga cair.

Pada penderita diare, makanan yang masih dibutuhkan tubuh terbuang bersamaan dan juga dengan terjadinya dehidrasi. Oleh karena itu, jika anak sering menderita diare, maka pertumbuhannya tidak akan optimal.

Diare dapat diobati dengan cara menyusui atau tidak menyusui (ASI), menambahkan makanan pendamping, menggunakan air bersih, sebelum makan, menyiapkan makanan, dan setelah buang air besar selalu menggunakan sabun, Penggunaan jamban untuk buang air besar dan status vaksinasi campak (Wahyuningsih, 2013).

2.4.2 Klasifikasi Diare

Diare dapat diklasifikasikan berdasarkan:

2.4.2.1 Diare Akut

Diare akut adalah diare yang berlangsung kurang dari 15 hari. Sedangkan menurut *World Gastroenterological Society Global Guidelines 2005*, diare akut didefinisikan sebagai feses tinja yang lembek atau cair yang berlangsung kurang dari 14 hari melebihi jumlah normal.

Faktor yang paling berperan dalam terjadinya diare akut akibat penyakit infeksi adalah faktor kausa (*agent*) dan faktor pejamu atau biasa disebut host. Faktor pejamu adalah kemampuan tubuh untuk melindungi diri dari

organisme yang dapat menyebabkan diare akut, di lingkungan internal saluran pencernaan, termasuk faktor resistensi atau asam lambung, motilitas usus, kekebalan, dan flora usus. Faktor kausal adalah daya penetrasi yang dapat merusak sel mukosa, kemampuan memproduksi toksin yang mengganggu sekresi getah usus halus, dan perlekatan bakteri (Sari *et al.*, 2017).

2.4.2.2 Diare Kronik

Diare kronis adalah diare yang berlangsung selama 15 hari. Bahkan, para ahli/ pakar di dunia telah mengajukan beberapa kriteria terkait pembatasan diare kronis. Ada juga standar 15 hari, 3 minggu, 1 bulan dan 3 bulan, tapi di Indonesia dipilih 15 hari agar dokter bisa lebih ceroboh dan lebih cepat untuk menyelidiki penyebab terjadinya diare tersebut.

Diare kronis dapat dibagi menjadi tujuh jenis diare berdasarkan patofisiologinya, yaitu:

1. Diare osmotik: Peningkatan kandungan osmotik lumen usus.
2. Diare sekretori: Peningkatan sekresi cairan pada usus.
3. Malabsorpsi asam empedu, malabsorpsi lemak: Misel empedu membentuk mobilitas yang lebih cepat.
4. Defisiensi pertukaran anion aktif / sistem transpor elektrolit di enterosit: terhentinya mekanisme transpor ion aktif di enterosit, gangguan penyerapan natrium dan air.
5. Motilitas dan waktu transit usus: Motilitas terjadi lebih cepat dan lebih tidak teratur, sehingga tidak ada waktu bagi isi usus untuk diserap.
6. Gangguan permeabilitas usus: Perubahan morfologi usus terjadi pada membrane epitel yang spesifik sehingga mengganggu permeabilitas mukosa usus kecil dan besar terhadap air dan garam elektrolit.
7. Eksudasi cairan, elektrolit, dan lendir yang berlebihan: Hal ini menyebabkan peradangan, kerusakan pada selaput lendir usus kecil, dan perlekatan bakteri (Sari *et al.*, 2017).

2.4.3 Manifestasi Klinik Diare

Berikut ini beberapa tanda dan gejala diare antara lain:

2.4.3.1 Gejala Umum

1. Gejala khas diare yaitu berak lembek atau cair dan sering.
2. Muntah, dan biasanya disertai diare pada gastroenteritis akut.
3. Demam, gejala ini dapat mendahului ataupun tidak mendahului gejala diare.
4. Dehidrasi, yaitu ketegangan kulit menurun (pucat), mata cekung, apatis, bahkan gelisah (Sari *et al.*, 2017).

2.4.3.2 Gejala Spesifik

1. *Vibrio cholerae*: Diare berat, warna fases seperti cucian beras, bau amis.
2. *Disenteriform*: Tinja berdarah berlendir.

Diare jangka panjang menyebabkan:

- a. Dehidrasi (kekurangan air)
- b. Gangguan sirkulasi

Diare akut dapat menyebabkan kehilangan air dalam waktu singkat. Jika kehilangan air ini melebihi 10 berat badan, pasien dapat mengalami syok atau pra syok yang disebabkan oleh penurunan volume darah (*hipovolemia*).

- c. Ketidakseimbangan asam basa (*asidosis*)

Hal ini disebabkan oleh hilangnya larutan elektrolit (bikarbonat) dari tubuh. Untuk mengimbangi ini, tubuh bernafas lebih cepat dan meningkatkan pH arteri.

- d. *Hipoglikemia* (kadar gula darah rendah)

Hipoglikemia sering terjadi pada anak yang sebelumnya mengalami kurang gizi (malnutrisi). *Hipoglikemia* dapat menyebabkan koma. Penyebab pastinya tidak diketahui. Kemungkinan, cairan ekstraseluler menjadi hipotonik dan air menembus ke dalam cairan intraseluler sehingga menyebabkan edema serebral, yang menyebabkan koma.

e. Gangguan gizi

Gangguan gizi disebabkan oleh asupan makanan yang tidak memadai dan kinerja yang berlebihan. Hal ini diperparah bila asupan makanan terganggu/ dihentikan serta pasien sebelumnya menderita gizi buruk (malnutrisi) (Sari *et al.*, 2017).

2.4.4 Patofisiologi Diare

Diare dapat disebabkan oleh beberapa penyebab, diantaranya:

1. Osmolaritas intraluminal yang meninggi atau dianggap diare osmotik

Diare pada tipe ini disebabkan karena meningkatnya tekanan osmotik intralumen yang disebabkan oleh obat-obatan dari usus halus/ zat kimia yang hiperosmotik, malabsorpsi umum dan defek pada absorpsi mukosa usus misalnya pada defisiensi disakaridase, malabsorpsi galaktosa atau glukosa.

2. Sekresi cairan dan elektrolit meninggi atau disebut juga diare sekretorik

Jenis diare ini disebabkan oleh peningkatan sekresi air dan elektrolit dari usus dan menurunnya absorpsi atau dikenal dengan diare sekretorik. Ciri khas diare ini yaitu ditemukan diare volume tinja yang banyak sekali secara klinis. Jenis diare ini tetap bertahan bahkan dengan perut kosong. Penyebab jenis ini adalah efek enterotoksin pada infeksi *Vibrio cholerae* atau *E. coli*, gangguan penghasil hormon, dan reseksi ileum (gangguan penyerapan garam empedu dan efek dari obat laksatif dioctyl sodium sulfosuksinat, dan lain-lain).

3. Malabsorpsi asam empedu dan malabsorpsi lemak

Jenis diare ini terjadi dengan gangguan pembentukan/produksi micelle empedu dan penyakit pada saluran empedu dan hati.

4. Transport elektrolit aktif/ Defek system pertukaran anion di enterosit

Diare jenis ini disebabkan oleh penghambatan mekanisme transpor aktif $\text{Na} + \text{K} + \text{ATP}$ ase dalam enterosit dan absorpsi Na^+ dan air yang abnormal.

5. Mortilitas dan waktu transit usus abnormal

Diare jenis ini disebabkan oleh hiperkinesia dan buang air besar tidak teratur yang menyebabkan penyerapan abnormal di usus kecil. Penyebab gangguan motilitas adalah: diabetes mellitus, amputasi vagal, hipertiroidisme.

6. Gangguan permeabilitas usus

Diare jenis ini disebabkan oleh permeabilitas usus yang tidak normal akibat kelainan morfologi epitel tertentu dari usus halus.

7. Inflamasi dinding usus

Diare jenis ini disebabkan oleh kerusakan pada lapisan usus selama proses inflamasi. Ini menghasilkan lendir berlebih dan mengeluarkan air dan elektrolit ke dalam lumen, mempengaruhi penyerapan air dan elektrolit. Peradangan pada mukosa usus halus dapat disebabkan oleh infeksi (*Shigella dysensis*) atau non-infeksi (kolitis ulseratif dan penyakit Crohn).

8. Infeksi dinding usus atau diare infeksi

Infeksi bakteri adalah penyebab utama diare. Dari sudut kelainan penyakit usus, diare yang disebabkan oleh bakteri dapat dibagi menjadi non-invasif (merusak selaput lendir) dan invasif (merusak selaput lendir). Bakteri non-invasif menyebabkan diare karena racun yang dikeluarkan oleh bakteri tersebut, yang disebut bakteri penghasil toksin/ toksigenik (kolera atau eltor). Enterotoksin yang dihasilkan oleh *Vibrio cholare* adalah protein yang dapat menempel pada epitel usus, membentuk adenosine monofosfat siklik (AMF siklik) di dinding usus, dan menyebabkan sekresi aktif anion klorida diikuti oleh air ion bikarbonat dan kation natrium dan kalium. Pelepasan ion klorida (diikuti oleh bikarbonat, air, natrium dan ion kalium) disebabkan oleh peningkatan penyerapan ion natrium (diiringi oleh air, ion kalium dan ion bikarbonat, klorida). Keseimbangan ini dapat dicapai dengan pemberian larutan glukosa yang secara aktif diserap oleh dinding usus (Sari *et al.*, 2017).

2.4.5 Penatalaksanaan Diare

Lima langkah untuk pengobatan diare atau yang umumnya disebut dengan lima pilar diare: berikan oralit, berikan tablet zinc 10 hari berturut-turut, teruskan nutrisi ASI ataupun makanan, pemberian antibiotika secara teliti, dan edukasi (Kementrian Kesehatan RI, 2011).

2.4.5.1 Terapi Non Farmakologi

Terapi nonfarmakologis dalam upaya untuk pencegahan diare dapat dilakukan dengan cara menghindari pemicu diare seperti perilaku hidup sehat. Namun, hal yang terpenting untuk mengobati diare adalah mengoreksi kehilangan cairan dan elektrolit tubuh (dehidrasi) dengan mengganti cairan dan elektrolit dalam tubuh secepat mungkin. (Santi, *et al.*, 2017). Terapi non farmakologi yang umumnya dilakukan mengkonsumsi makanan dan memperbanyak minum air putih (Wijayanti dan Astuti, 2019).

2.4.5.2 Terapi Farmakologi

Terapi Farmakologi yang dapat digunakan menurut Wells, *et al.*, (2015), yaitu:

- a. Obat yang digunakan untuk mengobati diare dibagi menjadi beberapa kategori, yaitu antimotilitas, adsorben, senyawa antisekresi, antibiotik enzim, dan mikroflora usus. Umumnya obat ini tidak bersifat kuratif tetapi bersifat paliatif.
- b. Opiat dan turunan opioid berfungsi untuk menunda transit isi intraluminal atau meningkatkan kapasitas usus, memperpanjang kontak dan absorpsi. Kekurangan opiat adalah kecanduan (perhatian nyata dengan penggunaan jangka panjang) sehingga dapat menyebabkan penularan yang buruk.
- c. Loperamide sering direkomendasikan untuk mengobati diare akut dan kronis. Diare yang berlangsung selama 48 jam dapat diberikan loperamide dengan perhatian khusus.

- d. Adsorben (gabungan koalin-pektin) digunakan untuk menghilangkan gejala, adsorben menyerap nutrisi, racun, obat-obatan, dan cairan pencernaan. Jika diberikan dengan obat lain maka akan mengurangi bioavailabilitasnya.
- e. Bismut subsalisilat sering digunakan sebagai pengobatan atau pencegahan diare dan memiliki efek antisekresi, antiinflamasi, dan antibakteri. Bismut subsalisilat mengandung beberapa komponen beracun jika diberikan secara berlebihan untuk pencegahan atau pengobatan diare.
- f. Preparasi *Lactobacillus* ditujukan untuk menggantikan mikroflora kolon. Seharusnya dapat mengembalikan fungsi usus dan menekan pertumbuhan mikroorganisme patogen. Namun, diet produk susu yang mengandung 200 hingga 400 g laktosa atau dekstrin sama efektifnya untuk mengkolonisasi kembali flora normal.

Rekomendasi pengobatan diare akut (<14 hari):

1. Tidak ada demam atau gejala sistemik
Terapi simptomatik: Penggantian cairan/ elektrolit, Loperamide, diphenoxylate, atau adsorben terapi simptomatik negatif positif dan diet.
2. Ada demam atau gejala sistemik, dilakukan pemeriksaan feses untuk WBC/RBC, ovum, dan parasite
 - a. Negatif : Terapi simptomatik
 - b. Positif : Gunakan antibiotic dan terapi simptomatik yang tepat.

Rekomendasi pengobatan diare kronik (>14 hari):

Kemungkinan penyebabnya adalah infeksi usus, radang usus penyakit, hormone sekretori, malabsorpsi, narkoba, gangguan motilitas

Studi diagnostic yang sesuai, sebagai contoh: Kultur feses/ ovum/ parasite/WBC/ RBC/ lemak, Sigmoidoskopi, Biopsi usus.

1. Tidak ada diagnosis, terapi simtomatik : Penuh hidrasi, hentikan potensi penginduksi obat, sesuaikan pola makan, Loperamida atau penyerap.
2. Diagnosa : Obat penyebab spesifik.

Tabel 2.1 *Oral Rehydration Solutions (ORS)* Solusi Rehidrasi Oral menurut (Wells *et al.*, 2015).

	WHO-ORS	Pedialit	Rehidrasi	Infalyte	Tekad
Osmolalitas	311	249	304	200	269
Karbohidrat	13,5	25	25	30	20
Kalori	65	100	100	126	80
Elektrolit					
Potasium	20	20	20	25	20
Sodium	75	45	75	50	50
Klorid	65	35	65	45	50
Citrat	-	30	30	34	34
Bikarbonat	30	-	-	-	-
Kalsium	-	-	-	-	4
Magnesium	-	-	-	-	4
Sulfat	-	-	-	-	-
Posfat	-	-	-	-	5

Obat antikolinergik, seperti atropin, memblok vegal dan memperpanjang waktu transit usus. Hasil mereka untuk pengendalian diare dipertanyakan dan dibatasi oleh efek samping (Wells *et al.*, 2015).

Octreotide, suatu analog okteptida sintetik dari somatostatin endogen, diresepkan untuk pengobatan simtomatik tumor karsinoid dan tumor yang mensekresikan VIP (*Vasoactive intestinal peptide*). Octreotide digunakan pada pasien tertentu dengan sindrom karsinoid. Octreotide memblokir pelepasan serotonin dan peptida aktif lainnya, efektif dalam mengendalikan diare dan pembilasan. Kisaran dosis untuk mengatasi diare

yang berhubungan dengan tumor karsinoid adalah 100 sampai 600 mcg/hari dalam dua hingga empat dosis terbagi (Wells *et al.*, 2015).

Tabel 2.2 Terapi Farmakologi Diare (Wells *et al.*, 2015).

	Bentuk Dosis	Dosis Dewasa
Antimotilitas		
Difenoksilat	2.5 mg/tablet	5 mg 4 kali sehari; tidak melebihi 20mg/hari
	2.5 mg/5 tablet	
Loperamide	2 mg/kapsul	Mulanya 4 mg; kemudian 2 mg setiap buang air besar; tidak melebihi 16mg/hari
	2 mg/kapsul	
Paregoric	2 mg/5mL (morfin)	5-10 ml 1-4 kali sehari
Opium tincture	10 mg/mL (morfin)	0,6 mL 4 kali sehari
Difenoksin	1 mg/tablet	2 tablet, kemudian 1 tablet setiap buang air besar; hingga 8 tablet/hari
Adsorpsi		
Gabungan koalin- pectin	5.7 g koalin + 130.2 mg pectin/ 30 mL	1200-1500 mg setiap buang hari
Polycarbophil	500 mg/tablet	Mengunyah 2 tablet 4 kali sehari atau setiap buang air besar; tidak lebih dari 12 tablet/hari
Attapulgate	750 mg/15mL	1200-1500 mg setiap buang air besar atau setiap 2 jam hingga 9000 mg/hari
	300 mg/7.5 mL	
Antisectory		
Bismuth subsalicylate	1050 mg/30 mL	2 tablet atau 30 ml setiap 30 menit untuk 1 jam dibutuhkan sampai dengan 8 dosisi/hari
	262 mg/15 mL	
	524 mg/15 mL	
	262 mg/tablet	

	Bentuk Dosis	Dosis Dewasa
Enzim (lactase)	1250 unit kaktase netral/4 tetes 3300 unit laktase tablet	3-4 tetes bersamaan dengan susu
Bakteri pengganti Lactubacillus acidophilus, Lactobacillus bulgaricus		2 tablet atau 1 paket serbuk granul 3-4 kali/hari; berikan bersama susu, jus atau air.
Oktriotida	0.05 mg/mL	Dosis awal 50 mcg subkutan 1-2 kali/hari dan dosis titrasi
	0.1 mg/mL	berdasarkan indikasi sampai dengan 600 mcg/hari dalam 2-4
	0.5 mg/mL	dosis terbagi.

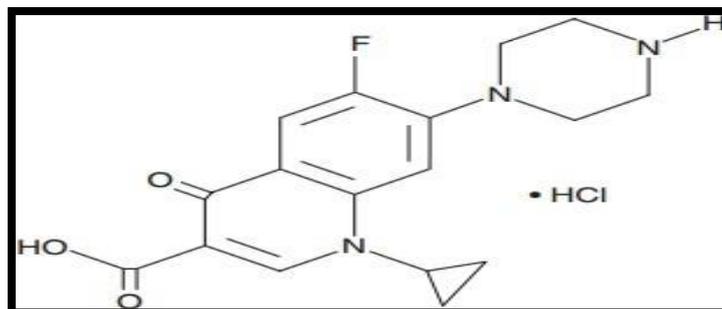
Pemberian antibiotik secara empiris diindikasikan untuk diare akut infeksi, karena 40% kasus diare dapat sembuh kurang dari 3 hari tanpa pemberian antibiotik (Amin, 2015). Antibiotik diindikasikan untuk pasien dengan gejala dan tanda diare infeksi, seperti feses berdarah, leukosit pada feses, demam, mengurangi ekresi dan kontaminasi lingkungan, persisten atau penyelamatan jiwa pada diare infeksi, pemberian antibiotik pilihan pertama ciprofloxacin 500 mg oral 2 kali sehari, 3-5 hari untuk organisme *shigella* atau *salmonella spp*, *campylobacter*, dan untuk antibiotik pilihan kedua ceftriaxone 1 gram dosis oral 2 kali sehari, azithromycin 500 mg oral 2 kali sehari, erthromycin 500 mg oral 2 kali sehari. Antibiotik pilihan pertama untuk organisme *vibrio cholera* adalah tetracycline 500 mg oral 4 kali sehari, dan doxycycline 300 mg oral, dosis tunggal, dan erythromycin 250 mg oral 4 kali sehari, 3 hari (Amin, 2015).

2.5 Ciprofloxacin

2.5.1 Deskripsi Ciprofloxacin

Ciprofloxacin adalah antibiotik kelas quinolone. Struktur senyawa siprofloksasin ditunjukkan pada gambar di bawah ini. Ciprofloxacin aktif terhadap bakteri Gram positif dan Gram negative. Ciprofloxacin terutama

aktif terhadap *Salmonella*, *Shigella*, *Campilobakter*, *Neisseria* dan *Pseudomonas* (Goodman, 2011).



Gambar 2.6 Struktur kimia ciprofloxacin (Sumber: Cayman, 2016).

2.5.2 Mekanisme Ciprofloxacin

Kuinolon menghambat pembentukan DNA bakteri dengan menghambat topoisomerase II (DNA girase) dan topoisomerase IV bakteri. Topoisomerase II (DNA girase) ditemukan pada bakteri Gram-negatif dan topoisomerase IV ditemukan pada bakteri Gram-positif (Goodman *et al.*, 2011). Penghambatan DNA girase menghambat relaksasi golongan DNA yang diperlukan untuk transkripsi dan replikasi normal. Penghambatan topoisomerase IV mencegah pemisahan DNA baru setelah replikasi DNA bakteri selesai (Katzung *et al.*, 2013). Enzim-enzim tersebut terhambat menyebabkan DNA bakteri tidak terbentuk sehingga sel-sel bakteri yang baru tidak terbentuk juga.

2.6 Bakteri

2.6.1 Definisi Bakteri

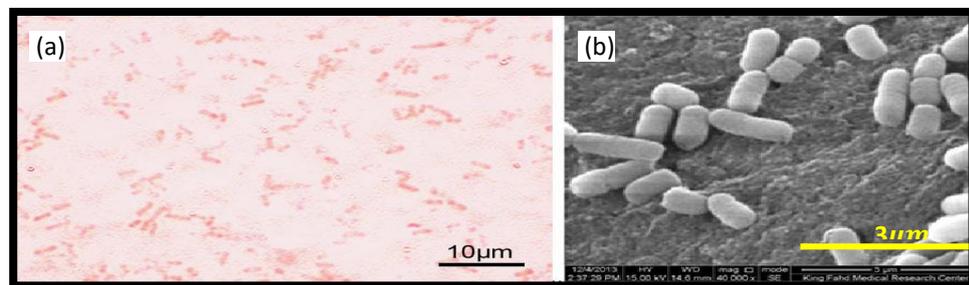
Bakteri adalah sel prokariotik dengan genom berbentuk melingkar dan memiliki plasmid. Bakteri tidak hanya dikenal sebagai patogen, tetapi juga membawa manfaat besar bagi kehidupan manusia, seperti penggunaan bakteri dalam produksi yogurt dan antibiotik. Di dalam tubuh manusia, bakteri menawarkan banyak manfaat dalam mencegah infeksi, berperan dalam sistem kekebalan tubuh, memberikan nutrisi, dan merangsang

pergantian epitel. Bakteri yang hidup dalam tubuh manusia disebut mikroorganisme flora normal. Menghuni kulit dan selaput lendir orang sehat dan normal (Yadi, 2015).

2.6.2 Klasifikasi Bakteri *Shigella dysenteriae*

Adapun klasifikasi dari *Shigella dysenteriae* yaitu sebagai berikut.

Kingdom : Bacteriae
 Filum : Proteobacteria
 Kelas : Gammaproteobacteria
 Ordo : Enterobacteriales
 Famili : Enterobacteriaceae
 Genus : *Shigella*
 Spesies : *Shigella dysenteriae* (Plantamor, 2017).



Gambar 2.7 Morfologi Bakteri *Shigella dysenteriae* (Sumber: Judaibi, 2014).

2.6.2.1 Deskripsi dan Morfologi Bakteri *Shigella dysenteriae*

Shigella dysenteriae berukuran sekitar $23 \mu\text{m} \times 0.50.7 \mu\text{m}$. *Shigella dysenteriae* merupakan bakteri gram negatif berbentuk batang pendek yang tidak bergerak karena tidak memiliki flagela yang bergerak dan tidak dapat membentuk spora. Suhu pertumbuhan optimum untuk *Shigella dysenteriae* adalah 37°C . Dalam medium, bakteri ini membentuk morfologi cembung atau korveks dan memiliki warna bening atau transparan dan bulat (Syahrurachman, 1993).

2.6.2.2 Patogenesis Bakteri *Shigella dysenteriae*

Shigella dysenteriae adalah bakteri intraseluler yang umum. *Shigella dysenteriae* menyerang manusia dengan menginvasi dan memfagositosis sel epitel mukosa. Setelah itu, *Shigella dysenteriae* meninggalkan vakuola sel fagosit, bermultiplikasi, menyebar ke sitoplasma, dan akhirnya menyebar ke sel lain yang berdekatan. *Shigella dysenteriae* yang difagositosis oleh makrofag, merangsang apoptosis, tetapi sebelum apoptosis terjadi. *Shigella dysenteriae* dapat meninggalkan vakuola fagosit dan menyerang sel-sel di sekitarnya.

Shigella dysentis, seperti *Salmonella*, setelah menginvasi enterosit dan berkembang, dapat merusak sel-sel tersebut. Peradangan mukosa merangsang proses endositosis sel non-fagosit, menarik bakteri ke vakuola intraseluler, menyebabkan bakteri berkembang biak, sel pecah, menyebar ke lingkungan dan merusak mukosa usus. Sifat invasif dan pembelahan intrasel bakteri ini terlokalisasi pada berbagai plasmid dari kromosom bakteri *Shigella dysenteriae*. Invasi bakteri ini menyebabkan infiltrasi sel polimorfonuklear, mengakibatkan kematian sel epitel, sehingga menyebabkan terjadinya tukak kecil di daerah invasi, dan menyebabkan sel darah merah serta protein plasma keluar dari dan masuk ke lumen usus dan akhirnya keluar bersama tinja.

Shigella juga mengeluarkan toksin yaitu toksin shiga yang bersifat nefrotoksik (kerusakan saraf), sitotoksisitas (membunuh sel germinal) dan enterotoksisitas (merangsang sekresi usus), sehingga dapat menyebabkan sel epitel mukosa usus menjadi nekrosis (Jiwanjaya, 2014). Toksin Shiga berproliferasi atau melakukan multiplikasi tanpa menembus invasi ke dalam jejunum dan akhirnya berikatan dengan reseptor, yang menyebabkan sekresi cairan. Toksin Shiga kemudian menembus jaringan, sehingga menghalangi elektrolit, glukosa, dan asam amino dari lumen interstisial. Proses patologis bakteri ini dimulai ketika invasi ke sel epitel mukosa menginduksi fagositosis dari vakuola fagositosis, berproliferasi, dan akhirnya menembus dan menyebar ke sitoplasma sel epitel.

Mikroabses dinding kolon dan ileum terminal menyebabkan nekrosis mukosa, ulserasi superfisial, perdarahan, dan pembentukan pseudomembran yang terdiri dari fibrin, leukosit, debris sel, mukosa nekrotik, dan bakteri di daerah ulkus. Setelah penyebabnya mereda, jaringan granulasi mengisi ulkus dan membentuk jaringan parut (Wadud, 2014).

2.6.3 Klasifikasi Bakteri *Salmonella typhi*

Adapun klasifikasi dari bakteri *Salmonella typhi* yaitu sebagai berikut:

Dunia : Bacteria

Filum : Proteobacteria

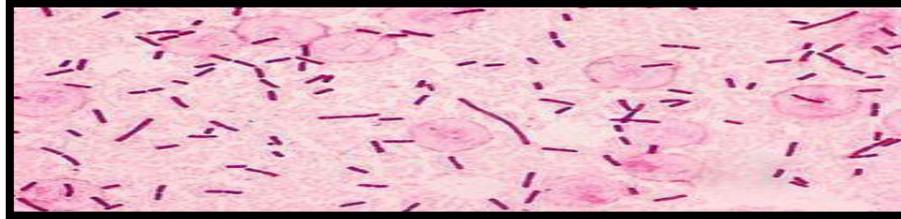
Kelas : Gammaproteobacteria

Bangsa : Enterobacteriales

Suku : Enterobacteriaceae

Marga : *Salmonella*

Jenis : *Salmonella typhi* Klasifikasi (Garrity, 2004: 24-122).



Gambar 2.8 Penampilan Bakteri *Salmonella typhi* dengan Pewarnaan Gram Secara Mikroskopis (Dept. Medical., 2017).

2.6.3.1 Deskripsi dan Morfologi Bakteri *Salmonella typhi*

Salmonella typhi adalah bakteri gram negatif berbentuk batang lurus, berukuran 0,7-1,5 μm , biasanya tunggal dan kadang-kadang berantai pendek, yang berjalan dengan flagela peritrik dan bersifat aerobik atau anaerobik. Bakteri ini tumbuh optimal pada suhu 37°C dan tumbuh pada suhu kamar. Bakteri ini ditemukan di saluran pencernaan manusia dan hewan. Bakteri ini merupakan bakteri penyebab demam tifoid dikarenakan adanya infeksi akut pada usus halus manusia dan hewan (Pelczar, 2008: 953).

2.6.3.2 Patogenesis Bakteri *Salmonella typhi*

Bakteri *Salmonella typhi* menembus mukosa epitel usus, berkembang biak di lamina propria, dan kemudian bakteri masuk ke dalam kelenjar getah bening mesenterium. Kemudian memasuki aliran darah, menyebabkan bakteremia asimtomatik pertama, kemudian bakteri memasuki organ, terutama hati dan sumsum tulang, diikuti dengan pelepasan bakteri dan endotoksin ke dalam aliran darah, sehingga menyebabkan bakteremia kedua. Bakteri di hepar kembali ke usus halus, tetapi tetap menyebabkan infeksi, dan beberapa bakteri dikeluarkan bersama feses (Cita, 2011).

Epidemi penyakit ini terjadi sepanjang tahun dan tidak bergantung pada iklim, tetapi lebih sering terjadi di negara berkembang daerah tropis. Hal ini disebabkan oleh penyediaan air bersih, lingkungan, dan kebersihan individu yang kurang baik, sehingga masih belum memadai untuk pencegahan penyakit demam tifoid (Cita, 2011).

2.7 Antibakteri

2.7.1 Pengertian Antibakteri

Antibakteri merupakan senyawa yang banyak digunakan untuk mengendalikan pertumbuhan bakteri yang bersifat merugikan. Tujuan penghambatan pertumbuhan mikroorganisme adalah untuk mencegah pembusukan, epidemi, penyakit dan infeksi, menghancurkan zat oleh mikroorganisme dan membasmi mikroorganisme dari inang yang terinfeksi (Safitri *et al.*, 2017).

2.7.2 Mekanisme Antibakteri

Berdasarkan mekanisme kerjanya dibagi menjadi empat kelompok, diantaranya: Menghambat sintesis dinding sel, menghambat fungsi membran sel, menghambat sintesis protein (yaitu, menghambat translasi dan transkripsi materi genetik), dan menghambat sintesis asam nukleat (Jawetz *et al.*, 2013).

2.8 Uji Aktivitas Antibakteri

Uji aktivitas antibakteri dapat dilakukan dengan dua metode, yaitu metode difusi dan metode pengenceran (dilusi). Beberapa cara pengujian potensi senyawa antibakteri/antimikroba tergantung pada bentuk dan jenis formulasi antibakteri/antimikroba (Putri *et al.*, 2017).

2.8.1 Metode Difusi

2.8.1.1 Metode Cakram

Tujuan dari metode ini adalah untuk mengukur aktivitas agen antibakteri. Pada metode ini diletakkan *paper disc* yang berisi zat antibakteri sehingga berdifusi ke dalam media agar dan diinkubasi pada suhu 37°C selama 18-24 jam (Pratiwi, 2019). Area atau zona transparan di sekitar kertas cakram diamati untuk menunjukkan ada tidaknya pertumbuhan mikroba. Diameter daerah zona bening sebanding dengan jumlah mikroorganisme uji yang ditambahkan pada kertas cakram. Keuntungan dari metode ini adalah dapat dilakukan percobaan pengujian dengan lebih cepat (Nurhayati *et al.*, 2020).

Tabel 2.3 Kategori Daya Antibakteri

Diameter Zona Hambat Pertumbuhan	Respon Hambatan
>20 mm	Sangat Kuat
10-20 mm	Kuat
5-10 mm	Sedang
<5 mm	Lemah

Sumber: (Davis & Stout, 1971 dalam Milah *et al.*, 2016)

2.8.1.2 Metode Parit

Metode parit dilakukan dengan menggunakan parit yang dibuat dengan cara memotong secara membujur medium agar dalam cawan petri di bagian tengah, dengan sampel uji berupa zat antibakteri yang ditempatkan di tengah parit yaitu bakteri. Langkah selanjutnya adalah inkubasi 18-24 jam pada suhu 37°C. Daerah bening yang terbentuk di sekitar parit menunjukkan adanya penghambatan pertumbuhan mikroba oleh agen antibakteri (Pratiwi, 2019).

2.8.1.3 Metode Sumuran

Metode ini dilakukan dengan cara membuat lubang tegak lurus terhadap agar padat yang diinokulasi dengan bakteri uji. Jumlah dan letak lubang akan disesuaikan dengan tujuan penelitian, kemudian lubang tersebut akan diisi dengan sampel yang akan diperiksa. Setelah inkubasi, pertumbuhan bakteri diamati untuk melihat apakah ada daerah hambat di sekitar lubang (Pelzcar, 2006).

Kelebihan dari metode ini yaitu luas zona hambat yang terbentuk dapat diukur dengan lebih mudah karena bakteri aktif tidak hanya pada permukaan atas tetapi juga pada permukaan bawah media nutrient. Pembuatan sumur memiliki beberapa masalah, antara lain adanya residu agar dalam media yang digunakan untuk membuat sumur. Selain itu, media di sekitar lokasi sumur dapat sobek atau pecah, sehingga mengganggu proses penetrasi antibiotik. Medium Hal ini mempengaruhi pembentukan diameter zona bebas saat melakukan uji sensitivitas (Nurhayati *et al.*, 2020).

2.8.2 Metode Dilusi

Metode pengenceran terdiri dari dua teknik kerja: metode pengenceran pembenihan cair dan metode pengenceran agar untuk tujuan mengukur aktivitas antibakteri. Konsentrasi terendah yang dapat menghambat pertumbuhan bakteri setelah inkubasi selama semalam disebut MIC (*Minimum Inhibitor Concentration*). Nilai MIC juga dapat dibandingkan dengan konsentrasi obat yang diperoleh dan cairan tubuh lainnya untuk mendapatkan perkiraan respon klinis (Soleha, 2015).

2.8.2.1 Metode Dilusi Cair (*Broth Dilution Test*)

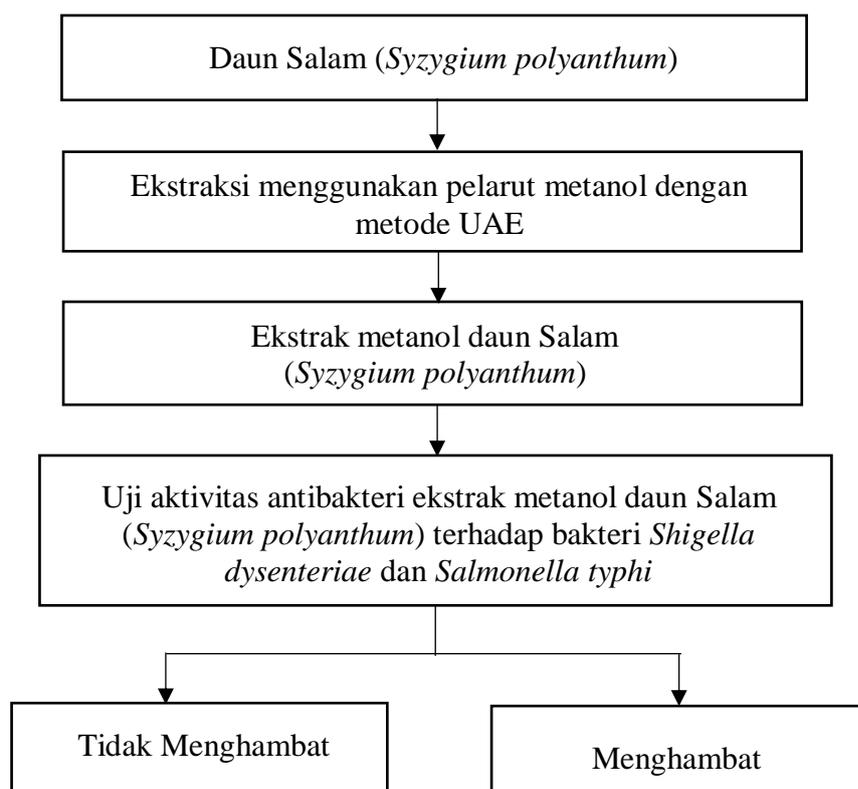
Metode ini mengukur peningkatan MIC (konsentrasi hambat minimum), MIC (konsentrasi hambat minimum) dan MBC (konsentrasi terendah antimikroba yang mampu membunuh mikroorganisme yang ditandai dengan tidak tumbuhnya bakteri pada media). Metode ini dilakukan dengan menumbuhkan bakteri murni dalam medium cair yang

mengandung pengenceran yang bertingkat suatu agen antibiotik. Nilai KHM ditentukan berdasarkan konsentrasi terendah yang dapat menghambat pertumbuhan bakteri. Terhambatnya pertumbuhan bakteri ditunjukkan dengan media bening. Penentuan nilai KHM dilakukan dengan menumbuhkan kembali bakteri dalam tabung KHM pada medium cair tanpa penambahan antibiotik dan inkubasi pada suhu 35-37°C selama 18-24 jam. Dalam medium cair yang tetap jernih setelah inkubasi, ditetapkan sebagai KBM. Metode ini merupakan standar baku untuk pengujian kerentanan antibiotik (Sariadji *et al.*, 2019).

2.8.2.2 Dilusi Padat

Metode ini mirip dengan metode pengenceran cair atau dilusi cair, tetapi menggunakan medium padat. Keuntungan dari metode ini adalah satu konsentrasi agen antimikroba uji dapat digunakan lagi untuk menguji beberapa mikroba uji (Yusminar *et al.*, 2017).

2.9 Kerangka Konsep



Gambar 2.9 Kerangka Konsep Penelitian