

BAB 2

TINJAUAN PUSTAKA

2.1 Tinjauan Umum Tanaman Ceremai

Tanaman ceremai pada umumnya merupakan tanaman liar yang tidak terpelihara. Kebanyakan dijumpai sebagai tanaman di halaman-halaman rumah. Buah ceremai rasanya masam walaupun sudah masak. Biasanya buah ceremai dibuat manisan atau sebagai campuran membuat rujak. Warna buah ceremai putih kekuning-kuningan, baik yang masih muda maupun yang sudah masak. Untuk membedakan mana yang telah masak, cukup dilihat besar kecil buahnya saja. Buah yang masih muda ukurannya lebih kecil. Bila tanaman ini sedang berbuah, akan terlihat seolah-olah dahannya dipenuhi oleh buah. Pohon ceremai tingginya dapat mencapai 10 meter. Daunnya kecil-kecil dan rindang. Warnanya hijau. Daun yang masih muda berwarna agak keputih-putihan. Seperti pada saat berbuah, pada musim berbunga pohon ceremai juga terlihat seolah-olah ranting-rantingnya dipenuhi oleh bunga yang berwarna putih kemerah-merahan. Bunga ceremai mudah rontok (Agus, 2007).

Untuk tempat tumbuhnya, pohon ceremai tidak memerlukan syarat-syarat tertentu. Cukup bila daerah tempat tumbuhnya banyak curah hujannya. Walaupun demikian bila ditanam di dataran rendah, hasilnya akan lebih memuaskan. Pohon ceremai berbuah pada musim hujan. Pohon ceremai sering ditanam dipekarangan rumah sebagai pohon pelindung. Pohon ceremai mulai berbunga pada musim kemarau, bulan Juli dan Agustus. Buahnya masak pada bulan September sampai Oktober. Namun pada saat ini dengan teknologi yang

sudah berkembang dan banyaknya petani ceremai, maka tak sulit menemukan buah ini pada bulan-bulan lainnya (Agus, 2007).

2.1.1 Klasifikasi

Dalam taksonomi tumbuhan, ceremai (*Phyllanthus acidus* (L.) Skeels.) diklasifikasikan sebagai berikut (Mus, 2008):

Kingdom	: Plantae (Tumbuhan)
Subkingdom	: Tracheobionta (Tumbuhan berpembuluh)
Super Divisi	: Spermatophyta (Menghasilkan biji)
Divisi	: Magnoliophyta (Tumbuhan berbunga)
Kelas	: Magnoliopsida (Berkeping dua / dikotil)
Sub Kelas	: Rosidae
Ordo	: Euphorbiales
Famili	: Euphorbiaceae
Genus	: <i>Phyllanthus</i>
Spesies	: <i>Phyllanthus acidus</i> (L.) Skeels



Gambar 2.1 Tanaman Ceremai (Mus, 2008)

2.1.2 Distribusi

Ceremai (*Phyllanthus acidus* (L.) Skeels.) diperkirakan berasal dari Madagaskar dan telah tersebar ke berbagai wilayah di Asia Tenggara (termasuk Indonesia), kepulauan Mauritius, Hawaii, hingga ke Amerika Tengah dan Selatan. Tumbuhan ceremai memiliki beberapa sebutan yang berbeda pada berbagai daerah, antara lain ceremai (Aceh), cerme (batak), camin-camin (Minangkabau), cermei (Sunda dan Jawa), cereme (Madura), tili (Gorontalo), carmen (Bali), caramele (Makassar), ceremin (Ternate), chermay (Malaysia), karmay (Filipina), mayon (Thailand), dan lain-lain (Barus, 2009).

2.1.3 Kandungan dan Manfaat

Daun ceremai memiliki beberapa kandungan kimia seperti saponin, flavonoid, tanin, alkaloid, dan polifenol. Masing-masing senyawa tersebut memiliki kegunaan berbeda-beda. Prof. Bernhard Watzl dari Institute of Nutritional Physiology Jerman menyatakan bahwa saponin, flavonoid, polifenol, termasuk bahan fito-kimia. Fito-kimia memberikan aroma khas, rasa dan warna tertentu bagi tanaman dalam berintegrasi dengan lingkungan. Hal ini pula yang menjadi daya tarik tanaman (Watzl, 2010).

Sebagai komponen bioaktif, fitokimia memberi dampak bagi metabolisme tubuh secara endogen dan eksogen melalui berbagai mekanisme reaksi tubuh. Fitokimia mempunyai efek biologi yang efektif menghambat pertumbuhan kanker, sebagai antioksidan, mempunyai sifat menghambat pertumbuhan mikroba, menurunkan kolesterol darah, menurunkan kadar glukosa darah, bersifat antibiotik, dan menimbulkan efek peningkatan kekebalan. Dari sekitar 30.000 senyawa fitokimia yang sudah diketahui sekarang, sebanyak 5.000- 10.000

senyawa terdapat dalam bahan pangan. Dan kurang lebih sekitar 400.000 jenis tanaman mengandung fitokimia. Sebagai antimikroba, beberapa senyawa fitokimia dilaporkan dapat menghambat pertumbuhan bakteri penyebab penyakit (Watzi, 2010).

Selain dapat digunakan sebagai antimikroba, bahan-bahan fitokimia juga dapat digunakan untuk antikanker, dan antioksidan. Fitokimia sudah terbukti dapat mencegah timbulnya kanker kolon, payudara dan usus dan lambung. Sehingga, dapat dikatakan daun ceremai memiliki potensi yang besar sebagai antimikroba, antikanker, antioksidan (Astawan, 2008).

2.1.3.1 Saponin

Saponin adalah suatu kelas gabungan senyawa kimia, salah satu senyawa metabolit sekunder yang ditemukan dari sumber alami dan dari berbagai macam spesies tanaman. Secara spesifik, saponin merupakan glikosida amphiatik dengan struktur seperti busa sabun yang dihasilkan bila dikocok pada larutan berair dan strukturnya terdiri dari satu atau lebih glikosida hidrofilik dikombinasikan dengan derivat triterpene lipofilik (Cahyadi, 2009).

Senyawa saponin dapat larut dalam lemak dan larut dalam air, senyawa ini akan terkonsentrasi pada selaput sel yaitu bagian yang halus dan penting. Saponin adalah senyawa penurun tegangan permukaan yang kuat. Saponin bekerja sebagai antimikroba dengan mengganggu stabilitas membran sel bakteri sehingga menyebabkan sel bakteri mengalami lisis (Hayati, 2010).

Sifat-sifat Saponin adalah:

1. Mempunyai rasa pahit.
2. Dalam larutan air membentuk busa yang stabil.
3. Menghemolisa eritrosit.

4. Merupakan racun kuat untuk ikan dan amfibi.
5. Membentuk persenyawaan dengan kolesterol dan hidroksteroid lainnya.
6. Sulit untuk dimurnikan dan diidentifikasi.
7. Berat molekul relatif tinggi, dan analisis hanya menghasilkan formula empiris yang mendekati (Wijayakusma, 2008).

2.1.3.2 Flavonoid

Senyawa fenol dan turunannya (flavonoid) merupakan salah satu antibakteri yang bekerja dengan mengganggu fungsi membran sitoplasma. Pada konsentrasi rendah dapat merusak membran sitoplasma yang menyebabkan bocornya metabolit penting yang menginaktifkan sistem enzim bakteri, sedangkan pada konsentrasi tinggi mampu merusak membran sitoplasma dan mengendapkan protein sel (Hayati, 2010).

Lebih dari 3000 macam flavonoid telah diisolasi dari ekstrak berbagai tumbuhan. Flavonoid merupakan sumber utama pigmen merah, biru, dan kuning pada bunga dan buah, kecuali karotenoid. 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, falvonols, flavanonols, isoflavones, anthocyanins, anthocyanidins, leucoanthosyanins, chalcones, dihydrochalcones, auronas, dan catechins. Flavonoid diketahui mempunyai efek sebagai antioksidan, antibakteri, dan antiinflamasi (Sjahid, 2008).

Flavon, flavonoid, dan falvonol, ketiganya diketahui disintesis oleh tanaman dalam responnya terhadap infeksi mikroba. Senyawa flavonoid mampu menghambat enzim topoisomerase II pada bakteri serta berikatan dengan protein

bakteri. DNA gyrase termasuk salah satu dari enzim kelas topoisomerase II. DNA gyrase memilin untaian dari DNA, dengan menguraikan untaian DNA. Flavonoid dapat membentuk kompleks dengan protein ekstraseluler bakteri sehingga terjadi denaturasi protein. Semakin lipofilik suatu flavonoid, kemampuannya dalam merusak dinding sel bakteri semakin kuat. Zat flavonoid dari tanaman dapat dimurnikan dengan menggunakan ekstrak alkohol (Robinson, 1991; Cowan,1999; Melderren,2002).

2.1.3.3 Alkaloid

Alkaloid adalah sebuah golongan senyawa basa bernitrogen yang kebanyakan heterosiklik dan terdapat ditumbuhan (tetapi ini tidak mengecualikan senyawa yang berasal dari hewan). Asam amino, peptida, protein, nukleotid, asam nukleik, gula amino dan antibiotik biasanya tidak digolongkan sebagai alkaloid. Dan dengan prinsip yang sama, senyawa netral yang secara biogenetik berhubungan dengan alkaloid termasuk digolongkan ini (Aniszewski, 2007).

Sifat-sifat alkaloid adalah:

1. Mengandung atom nitrogen yang umumnya berasal dari asam amino dan golongan heterogen.
2. Umumnya berupa kristal atau serbuk amorf.
3. Alkaloid yang berbentuk cair yaitu konini, nikotin dan spartein.
4. Dalam tumbuhan berada dalam bentuk bebas, dalam bentuk N-oksida atau dalam bentuk garamnya.
5. Umumnya mempunyai rasa yang pahit.
6. Sering beracun.
7. Bersifat optis aktif dan berupa sistim siklik.

8. Alkaloid dalam bentuk bebas tidak larut dalam air, tetapi larut dalam kloroform, eter dan pelarut organik lainnya yang bersifat relative nonpolar
9. Alkaloid dalam bentuk garamnya mudah larut dalam air.
10. Alkaloid bebas bersifat basa karena adanya pasangan elektron bebas pada atom N-nya.
11. Biasanya banyak digunakan dibidang farmasi.
12. Sampel yang mengandung alkaloid setelah drx akan berwarna merah.

Berdasarkan atas sifat kimiawinya, kebanyakan alkaloid bersifat basa. Sifat tersebut tergantung pada adanya pasangan elektron pada nitrogen. Jika gugus fungsional yang berdekatan dengan nitrogen bersifat melepaskan elektron, sebagai contoh; gugus alkil, maka ketersediaan elektron pada nitrogen naik dan senyawa lebih bersifat basa. Hingga trietilamin lebih basa daripada dietilamin dan senyawa dietilamin lebih basa daripada etilamin. Sebaliknya, bila gugus fungsional yang berdekatan bersifat menarik elektron, sebagai contoh; gugus karbonil, maka ketersediaan pasangan elektron berkurang dan pengaruh yang ditimbulkan alkaloid dapat bersifat netral atau bahkan sedikit asam. Contohnya senyawa yang mengandung gugus amida (Aniszewski, 2007).

Kebasaan alkaloid menyebabkan senyawa tersebut sangat mudah mengalami dekomposisi, terutama oleh panas dan sinar dengan adanya oksigen. Hasil dari reaksi ini sering berupa N-oksida. Dekomposisi alkaloid selama atau setelah isolasi dapat menimbulkan berbagai persoalan jika penyimpanan berlangsung dalam waktu yang lama. Pembentukan garam dengan senyawa organik (tartarat, sitrat) atau anorganik (asam hidroklorida atau sulfat) sering mencegah dekomposisi. Itulah sebabnya dalam perdagangan alkaloid lazim berada dalam bentuk garamnya (Aniszewski, 2007). Alkaloid dapat mengganggu

bakteri dengan cara mengganggu terbentuknya jembatan silang komponen penyusun peptidoglikan pada sel bakteri, sehingga lapisan dinding sel tidak terbentuk secara utuh dan menyebabkan kematian sel tersebut (Robinson, 2005).

2.1.3.4 Tanin

Tanin menyebabkan denaturasi protein, menginaktivkan adhesin kuman (molekul untuk menempel pada sel inang), dan menstimulasi sel-sel fagosit yang berperan dalam respon imun selular. Banyak aktivitas fisiologik manusia, seperti stimulasi sel-sel fagositik, *host mediated tumor activity*, dan sejumlah aktivitas anti infeksi telah ditetapkan untuk tanin. Salah satunya aksi molekul tanin adalah membentuk kompleks dengan protein melalui kekuatan nonspesifik seperti ikatan hidrogen dan efek hidrofobik sebagaimana pembentukan ikatan kovalen. Cara kerja anti mikroba mungkin juga berhubungan dengan kemampuan zat tersebut untuk menginaktivasi adhesin mikroba (molekul untuk menempel pada sel inang) yang terdapat pada permukaan sel, enzim yang terikat pada membran sel, *protein transport cell envelope*. Tanin juga membentuk kompleks dengan polisakarida (Soebowo, 1993).

2.2 Tinjauan Umum *Salmonella* Typhi

2.2.1 Epidemiologi

Salmonella Typhi merupakan penyebab penyakit demam tifoid, yang gejala klinisnya berupa panas tinggi hingga gangguan kesadaran, anoreksia, malaise, nyeri otot, sakit kepala, batuk dan konstipasi. Dapat dijumpai pula bradikardi relative, pembesaran hati dan limpa, serta beberapa komplikasi. Komplikasi yang terjadi antara lain ensefalitis, hepatitis, serta komplikasi pada

usus berupa perdarahan dan perforasi. *Port d'entre Salmonella Typhi* adalah usus, dengan cara penularan fekal-oral melalui makanan dan minuman yang terkontaminasi. Seseorang bisa menjadi sakit bila menelan organisme ini; sebanyak 50% orang dewasa menjadi sakit bila menelan sebanyak 10⁷ kuman (Brooks *et al.*, 2008).

Penderita demam tifoid yang memerlukan perawatan di rumah sakit hanya 1/7 dari seluruh kasus. Golongan yang memerlukan perawatan itu adalah anak-anak di atas 10 tahun dan dewasa muda. Anak yang lebih muda (di bawah 10 tahun) memperlihatkan gejala penyakit yang lebih ringan, sehingga golongan ini hampir tidak memerlukan perawatan di rumah sakit. Hal ini merupakan suatu keuntungan dari satu pihak karena meringankan beban perawatan. Tapi dari segi epidemiologi keadaan ini merupakan hal yang dapat merugikan, karena yang tidak dirawat di rumah sakit dapat merupakan sumber penularan yang potensial pada orang lain (Simanjuntak, 1993).

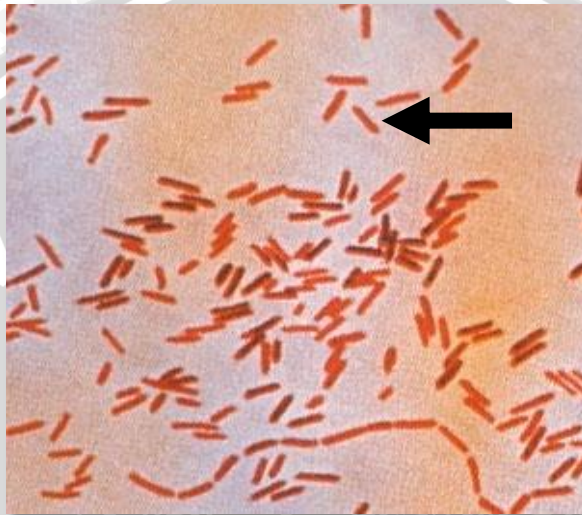
Berdasarkan data dari Departemen Kesehatan demam tifoid menjadi salah satu masalah kesehatan di Indonesia. Angka kesakitan demam tifoid di Indonesia masih tergolong tinggi, yaitu sekitar 0,7-1%. Transmisi bakteri *Salmonella* melalui makanan dan minuman yang sudah terkontaminasi bakteri tersebut (Staf Pengajar Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia, 1994).

2.2.2 Taksonomi dan Klasifikasi

Klasifikasi *Salmonella Typhi* adalah sebagai berikut:

- Kingdom : *Bacteria*
- Phylum : *Proteobacteria*
- Class : *Gamma Proteobacteria*

Order : *Enterobacteriales*
Family : *Enterobacteriaceae*
Genus : *Salmonella*
Spesies : *Salmonella*Typhi (Brooks *et al*, 2008).



Gambar 2.2 *Salmonella* Typhi dengan Pewarnaan Gram Negatif (Todar, 2008)

2.2.3 Morfologi dan Identifikasi

Salmonella Typhi merupakan bakteri yang berbentuk batang, tidak berspora dan tidak bersimpai tetapi mempunyai flagel feritrik (*fimbrae*). Pada pewarnaan gram bakteri ini bersifat gram negatif, memiliki ukuran 2 - 4 mikrometer x 0.5 - 0.8 mikrometer dan dapat bergerak (Gambar 2.3). Pada biakan agar darah, koloninya besar bergaris tengah 2 sampai 3 millimeter, bulat, agak cembung, jernih, licin dan tidak menyebabkan hemolisis (Rasmilah, 2001).

Salmonella Typhi mudah tumbuh pada perbenihan biasa, tidak meragikan laktosa atau sukrosa, membentuk asam dan gas dari glukosa dan manosa, dan membentuk H₂S. Bakteri ini dapat hidup dalam air beku untuk jangka waktu yang cukup lama, tahan terhadap bahan kimia tertentu, seperti *brilliant green*,

sodium tetrathionat dan *sodium deoksikolat*, yang bersifat menghambat bakteri lain, sehingga senyawa tersebut sering ditambahkan pada media untuk mengkultur *Salmonella* (Rasmilah, 2001).

Bakteri *Salmonella* Typhi tumbuh pada suasana aerob dan bersifat fakultatif anaerob, pada suhu 15 - 41° C (suhu pertumbuhan optimum 37° C) dan pH pertumbuhan 6 - 8. Pada umumnya isolat kuman *Salmonella* dikenal dengan sifat-sifat, dapat bergerak, menimbulkan reaksi fermentasi terhadap manitol dan sorbitol, dan tidak memberikan hasil pada reaksi indol, laktosa, Voges Praskauer dan KCN (Rasmilah, 2001).

2.2.4 Struktur Antigen

Genus *Salmonella* memiliki 3 antigen utama yang terdiri dari antigen flagel, antigen somatik, dan antigen permukaan. Berikut penjelasan mengenai masing-masing antigen.

- a. Antigen "H" atau antigen flagel dibuat tidak aktif oleh pemanasan di atas 600C dan juga oleh alcohol dan asam. Kuman ini paling baik disiapkan untuk tes serologi dengan menambahkan formalin pada biakan kaldu muda yang bergerak dengan serum yang mengandung antibody anti H. antigen demikian akan beraglutinasi dengan cepat dalam gumpalan besar menyerupai kapas. Antigen H ini mengandung beberapa unsur imunologik. Dalam satu spesies *Salmonella* antigen flagel dapat ditemukan dalam salah satu atau kedua bentuk yang dinamakan fase 1 dan fase 2. Organisme cenderung berubah dari satu fase ke fase lainnya. Ini dinamakan variase fase anti bodi terdapat antigen H adalah terutama Ig C.

- b. Antigen "O" atau antigen somatik adalah bagian dari dinding sel pada 1000C terdapat alkohol dan terdapat asam yang encer. Antigen "O" dibuat dari kuman yang tidak bergerak atau dengan pemberian panas dan alcohol. Dengan serum yang mengandung anti "O" antigen ini mengadakan aglutinasi dengan lambat membentuk gumpalan berpasir. Antigen terdapat antigen "O" terutama Ig M. Anti somatik O adalah Lipopolisakarida. Beberapa polisakarida spesifik O mengandung gula yang unik; diosiribosa.
- c. Antigen "Vi", antigen kapsul K khusus yang terdapat pada bagian paling pinggir dari kuman. Strain-strain yang baru diisolasi dengan anti sera yang mengandung agglutinin anti "O" . Antigen "Vi" dirusak oleh pemanasan selama satu jam pada 60°C dan oleh asam fenol. Biakan yang mempunyai antigen "Vi" cenderung lebih virulen. Antigen K mirip polisakarida kapsul meningokokus atau *Haemophilus* sp (Istiqomah, 2010). Antigen "Vi" (*virulence*) dari *Salmonella* serotipe Typhi bisa mencegah destruksi intraseluler di dalam sel hospes. Antigen ini jarang ditemukan pada serotipe *Salmonella* yang lain (Dzen *et al.*, 2003).

2.2.5 Penentu Patogenitas

2.2.5.1 Faktor permukaan

Salmonella Typhi merupakan patogen fakultatif intraseluler yang memerlukan faktor virulensi untuk tetap hidup di dalam sel agar berhasil berkolonisasi dan bereplikasi masuk ke dalam jaringan (Cheminay *et al.*, 2005). Salah satu faktor virulensi yang dimiliki *Salmonella* Typhi adalah villi atau *fimbriae*. *Fimbriae* merupakan protein polimer permukaan sel bakteri sebagai

mediator penting interaksi bakteri terhadap hospes dan *survive* pada lingkungan, motilitas, kolonisasi serta invasi pada sel hospes (Burrows, 2005).

2.2.5.2 Toksin dan Enzim

Salmonella Typhi memiliki antigen somatik O dan flagella H, antigen envelope K, dan makromolekul kompleks Lipopolisakarida, disebut endotoksin. Endotoksin merupakan bagian dari membran luar dari dinding sel bakteri Gram-negatif yang membantu terjadinya proses inflamasi lokal pada jaringan tempat bakteri *Salmonella* Typhi berkembang (Todar, 2008).

Salmonella Typhi menghasilkan enterotoksin yang termolabil. Toksin diduga berasal dari dinding sel atau membran luar. Enterotoksin menimbulkan sindrom keracunan makanan dan enzim-enzim proteolitik seperti pepsin, tripsin, kemotripsin, renin, dan, papain. Selain itu, *Salmonella* Typhi juga mengandung lipopolisakarida dan enzim sitolitik yang berfungsi untuk menghancurkan jaringan (Staf Pengajar Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia, 1994).

2.2.6 Patogenitas

Patogenesis demam tifoid secara garis besar terdiri dari 3 proses, yaitu proses invasi *Salmonella* Typhi ke dinding sel epitel usus, proses kemampuan hidup dalam makrofag, dan proses berkembangbiaknya kuman dalam makrofag. Akan tetapi tubuh mempunyai beberapa mekanisme pertahanan untuk menahan dan membunuh kuman patogen ini, yaitu dengan adanya mekanisme pertahanan non spesifik di saluran pencernaan, baik secara kimiawi maupun fisik, dan mekanisme pertahanan, yaitu kekebalan tubuh humoral dan selular (Nasronudin, 2007).

Salmonella Typhi masuk ke dalam tubuh manusia melalui mulut bersamaan dengan makanan dan minuman yang terkontaminasi. Setelah bakteri sampai di lambung maka mula-mula timbul usaha pertahanan non-spesifik yang bersifat kimiawi yaitu adanya suasana asam oleh asam lambung dan enzim yang dihasilkannya. Ada beberapa faktor yang menentukan apakah bakteri dapat melewati *barrier* asam lambung, yaitu jumlah bakteri yang masuk dan kondisi asam lambung (Nasronudin, 2007).

Sebagian bakteri yang tidak mati akan mencapai usus halus yang memiliki mekanisme pertahanan lokal berupa motilitas dan flora normal usus. Tubuh berusaha menghanyutkan bakteri keluar dengan usaha pertahanan tubuh non spesifik yaitu oleh kekuatan peristaltik usus. Di samping itu adanya bakteri anaerob di usus juga akan merintangi pertumbuhan bakteri ini dengan pembentukan asam lemak rantai pendek yang akan menimbulkan suasana asam. Bila bakteri berhasil mengatasi mekanisme pertahanan tubuh di lambung, maka bakteri akan melekat pada permukaan usus. Setelah menembus epitel usus, bakteri akan masuk ke dalam kripti lamina propria, berkembang biak, dan selanjutnya akan difagositosis oleh monosit dan makrofag. Namun demikian, *Salmonella Typhi* dapat bertahan hidup dan berkembang biak dalam fagosit karena adanya perlindungan oleh kapsul bakteri. *Salmonella Typhi* kemudian dibawa ke *plaque peyeri ileum distal* dan ke kelenjar getah bening *mesenterika*. Selanjutnya melalui *duktus torasikus*, bakteri yang terdapat di dalam makrofag masuk ke dalam sirkulasi darah (mengakibatkan bakteremia pertama yang asimtomatik) dan menyebar keseluruh organ *retikulo endotelial* tubuh terutama hati dan limpa. Di organ-organ ini bakteri meninggalkan sel-sel fagosit dan kemudian berkembang biak di luar sel atau di ruang sinusoid dan selanjutnya

masuk ke dalam sirkulasi darah lagi menyebabkan bakteremia yang kedua kalinya dengan disertai tanda-tanda dan gejala penyakit infeksi sistemik (Nasronudin, 2007).

Di dalam hati, bakteri masuk ke kandung empedu, berkembang biak, dan bersama cairan empedu diekskresikan secara *intermitten* ke dalam lumen usus. Sebagian bakteri dikeluarkan melalui feses dan sebagian masuk lagi ke sirkulasi setelah menembus usus. Proses yang sama terulang kembali, berhubung makrofag telah teraktivasi dan hiperaktif maka saat fagositosis *Salmonella Typhi* terjadi pelepasan beberapa mediator inflamasi yang selanjutnya akan menimbulkan gejala reaksi inflamasi sistemik seperti demam, *malaise*, *mialgia*, sakit kepala, sakit perut, instabilitas vaskular, gangguan mental, dan koagulasi. Di dalam *plague peyeri* makrofag hiperaktif menimbulkan reaksi *hyperplasia* jaringan (*Salmonella Typhi* intra makrofag menginduksi reaksi hipersensitivitas tipe lambat, *hyperplasia* jaringan, dan nekrosis organ). Perdarahan saluran cerna dapat terjadi akibat erosi pembuluh darah sekitar *plague peyeri* yang sedang mengalami nekrosis dan *hyperplasia* akibat akumulasi sel-sel *mononuclear* di dinding usus. Proses patologis jaringan limfoid ini dapat berkembang hingga kelapisan otot, serosa usus, dan dapat menimbulkan perforasi (Widodo, 2006).

Endotoksin dapat menempel di reseptor sel endotel kapiler dengan akibat timbulnya komplikasi seperti *neuropsikiatri*, *cardiovascular*, pernapasan, dan gangguan organ lainnya (Widodo, 2006).

2.2.7 Manifestasi Klinis Demam Tifoid

Gejala klinis demam tifoid pada anak biasanya lebih ringan jika dibanding dengan penderita dewasa. Masa inkubasi rata-rata 10 – 20 hari. Setelah masa

inkubasi maka ditemukan gejala prodromal, yaitu perasaan tidak enak badan, lesu, nyeri kepala, pusing dan tidak bersemangat (Soewandono, 2002).

Kemudian menyusul gejala klinis yang biasa ditemukan, yaitu :

a. Demam

Pada kasus-kasus yang khas, demam berlangsung 3 minggu. Bersifat febris remiten dan suhu tidak berapa tinggi. Selama minggu pertama, suhu tubuh berangsur-angsur meningkat setiap hari, biasanya menurun pada pagi hari dan meningkat lagi pada sore dan malam hari. Dalam minggu kedua, penderita terus berada dalam keadaan demam. Dalam minggu ketiga suhu tubuh berangsur-angsur turun dan normal kembali pada akhir minggu ketiga.

b. Gangguan pada saluran pencernaan

Pada mulut terdapat nafas berbau tidak sedap. Bibir kering dan pecah-pecah (*ragaden*). Lidah ditutupi selaput putih kotor (*coated tongue*), ujung dan tepinya kemerahan, jarang disertai tremor. Pada abdomen mungkin ditemukan keadaan perut kembung (*meteorismus*). Hati dan limpa membesar disertai nyeri pada perabaan. Biasanya didapatkan konstipasi, akan tetapi mungkin pula normal bahkan dapat terjadi diare.

c. Gangguan kesadaran

Umumnya kesadaran penderita menurun walaupun tidak seberapa dalam, yaitu apatis sampai somnolen. Jarang terjadi koma ataupun gelisah (Soewandono, 2002).

2.2.8 Diagnosis Laboratorium

2.2.8.1 Spesimen

Bahan pemeriksaan darah yang diperlukan untuk kultur harus diambil secara berulang. Pada demam enterik dan septisemia, kultur darah biasanya positif pada minggu pertama penyakitnya. Kultur urin bisa positif setelah minggu kedua, kultur sumsum tulang mungkin juga diperlukan (Brooks *et al*, 2008).

Bahan pemeriksaan tinja sebaiknya berasal dari defekasi spontan. Jika sangat diperlukan, sampel tinja juga dapat diperoleh dari pemeriksaan colok dubur. Tinja diambil dari bagian yang diperkirakan banyak mengandung organisme penyebab (lendir atau darah), ditampung pada tempat steril, harus segera dibawa ke laboratorium (Gandasoebrata, 1992).

2.2.8.2 Metode Bakteriologik untuk Isolasi

Medium *Bismuth Sulfite Agar* (BSA) merupakan media selektif yang digunakan untuk mengisolasi bakteri *Salmonella* Typhi dari feses. BSA menghambat pertumbuhan bakteri gram positif namun tidak menghambat pertumbuhan bakteri Gram negatif pada traktus gastro intestinal. Untuk penamaan *Salmonella* Typhi pada BSA didapatkan gambaran *black jet colony* yang merupakan gambaran khas *Salmonella* Typhi (Tortora *et al.*, 2001).

2.2.8.3 Metode Serologi

Teknik serologi digunakan untuk mengidentifikasi biakan yang tidak diketahui dengan serum yang telah diketahui dan juga dapat digunakan untuk menentukan titer antibodi pada pasien yang tidak diketahui penyakitnya,

walaupun penentuan titer antibodi ini tidak terlalu bermanfaat untuk diagnosis infeksi *Salmonella* (Brooks *et al*, 2008).

Uji aglutinasi, serum yang telah diketahui dan biakan yang tidak diketahui dicampur diatas *slide*. Bila terjadi gumpalan, dapat dilihat dalam beberapa menit. Pemeriksaan ini terutama berguna untuk identifikasi preliminier biakan dengan cepat. Terdapat alat-alat untuk meng-aglutinasi dan menentukan serogrup *Salmonella* melalui antigen O-nya yang dijual bebas di pasaran (Brooks *et al*, 2008).

Pada uji aglutinasi pengenceran tabung atau tes widal, aglutinin serum meningkat tajam selama minggu kedua dan ketiga pada infeksi *Salmonella*. Sedikitnya dua spesimen serum, yang diambil dengan selang waktu 7-10 hari, dibutuhkan untuk membuktikan adanya kenaikan titer antibodi. Pengenceran serial (dua kali lipat) dari serum yang tidak diketahui diuji terhadap antigen *Salmonella*. Interpretasi hasilnya adalah sebagai berikut: (1) Titer O yang tinggi atau meningkat ($\geq 1:160$) menandakan adanya infeksi aktif. (2) Titer H yang tinggi ($\geq 1:160$) menunjukkan riwayat imunisasi atau infeksi masa lampau. (3) Titer antibodi yang tinggi terhadap antigen Vi yang timbul pada beberapa *carrier*. Hasil pemeriksaan serologi pada infeksi *Salmonella* harus diinterpretasikan dengan hati-hati. Kemungkinan adanya antibodi yang bereaksi silang, membatasi penggunaan serologi dalam diagnosis infeksi *Salmonella* (Brooks *et al*, 2008).

2.2.9 Perawatan dan Pengobatan

Perawatan dan pengobatan terhadap penderita penyakit demam Tifoid atau tifus bertujuan menghentikan invasi kuman, memperpendek perjalanan penyakit, mencegah terjadinya komplikasi, serta mencegah agar tak kambuh

kembali. Pengobatan penyakit tifus dilakukan dengan jalan mengisolasi penderita dan melakukan desinfeksi pakaian, feses dan urin untuk mencegah penularan. Pasien harus berbaring di tempat tidur selama tiga hari hingga panas turun, kemudian baru boleh duduk, berdiri dan berjalan (Infopenyakit, 2008).

Resistansi terhadap banyak obat yang ditransmisikan secara genetik oleh plasmid berbagai bakteri enterik merupakan masalah pada infeksi *Salmonella*. Uji sensitifitas merupakan pemeriksaan penunjang yang penting untuk memilih antibiotik yang sesuai. Ada beberapa pilihan antitibiotika seperti *kloramfenikol*, *ampicillin*, *trimethoprim-sulfamethoxazole*, *kotrimoksazol*, *sefalosporin*, dan *ciprofloxacin* sesuai kondisi pasien. Demam berlebihan menyebabkan penderita harus dirawat dan diberikan cairan Infus (Infopenyakit, 2008; Brooks *et al.*, 2008).

Kloramfenikol merupakan obat pilihan untuk demam tifoid yang disebabkan oleh bakteri *SalmonellaTyphi*. Sebagian besar penderita bisa diobati dengan kloramfenikol secara oral dari permulaan terapi intravena bisa diberikan dengan penderita dengan penyakit yang lebih berat dengan gejala anoreksia, distensi abdominal, dan muntah, pengobatan harus diberikan selama 14 hari untuk mencegah terjadinya relaps (Greenwood *et al.*, 1999).

2.3 Antimikroba

Suatu antimikroba dapat bersifat *bakterisidal* dimana antimikroba tersebut membunuh bakteri dengan parameter Kadar Bunuh Minimum (KBM). Istilah "*bakterisidal*" digunakan untuk obat yang menyebabkan kematian organisme. Antimikroba disebut bakteristatik jika dapat menghambat pertumbuhan bakteri dengan parameter kadar hambat minimum (KHM). Kadar hambat Minimal (KHM) adalah dilusi tertinggi (konsentrasi terendah) dari suatu antimikroba yang dapat

menghambat pertumbuhan bakteri. Nilai KHM dilaporkan berdasar garis pedoman interpretasi: Sensitif (S), Intermediet (I), Resisten (R) yang telah dibuat oleh *Clinical and Laboratory Standards Institute* (CLSI). Terkadang, *no interpretation* (NI) dilaporkan pada hasil KHM. Ini berarti tidak ada garis pedoman untuk menginterpretasi terhadap kepekaan suatu bakteri atau antimikroba yang sedang diuji (Sockett, 2006).

Istilah bakteristatik menggambarkan suatu obat yang sewaktu-waktu menghambat pertumbuhan mikroorganisme. Keberhasilan pengobatan ini sering bergantung pada partisipasi mekanisme pertahanan tubuh inang. Lebih jauh, efeknya dapat berubah apabila obat dihilangkan, organisme akan tumbuh kembali, dan infeksi atau penyakit akan kambuh. Kadang-kadang pengobatan jangka panjang dengan obat-obat bakteristatik dapat membunuh populasi tertentu, sedangkan dengan obat bakterisidal mungkin gagal, baik *in vitro* maupun *in vivo* (Katzung, 2004).

Antimikroba yang ideal juga harus memenuhi syarat-syarat sebagai berikut :

- a. Mempunyai kemampuan untuk mematikan atau menghambat pertumbuhan mikroorganisme yang luas (*broad spectrum antibiotic*).
- b. Tidak menimbulkan terjadinya resistensi dari mikroorganisme patogen.
- c. Tidak menimbulkan efek samping (*side effect*) yang buruk pada tubuh, seperti reaksi alergi, kerusakan syaraf, iritasi lambung, dan sebagainya.
- d. Tidak mengganggu keseimbangan flora normal tubuh seperti flora usus atau flora kulit (Brookset al, 2008).

2.3.1. Mekanisme Kerja Obat Antimikroba

2.3.1.1 Menghambat Sintesa Dinding Sel

Dinding sel bakteri berfungsi sebagai pelindung osmotik protoplasma di bawahnya dari trauma baik osmotik maupun mekanik. Tekanan osmotik yang tinggi di dalam sel akan mendorong cairan dari dalam sel bakteri sehingga terjadi kebocoran dan kematian sel kuman. Hal ini menjadi dasar efek bakterisidal pada bakteri. Contoh antibakteri jenis ini adalah β -laktam (penisilin dan cephalosporin) (Brookset *al*, 2008).

2.3.1.2 Menghambat Fungsi Membran Sel

Membran sel merupakan pembatas membran bagi bebasnya difusi antara lingkungan dalam dan luar sel. Gangguan dalam keutuhan membran sel tersebut dapat menyebabkan terjadinya kebocoran dan kematian sel, mempengaruhi konsentrasi metabolit dan bahan gizi dalam sel, menghambat proses pernafasan dan aktivitas biosinteti tertentu yang secara keseluruhan mempengaruhi kehidupan sel bakteri itu sendiri. Contoh antibakteri jenis ini adalah *polymyxin* yang berikatan dengan fosfat pada fosfolipid membran sel bakteri sehingga merusak struktur membran sel tersebut (Brookset *al*, 2008).

2.3.1.3 Menghambat Sintesa Protein

Sintesa protein merupakan hasil dari 2 proses utama yaitu transkripsi dan translasi. Sintesa ini terjadi pada ribosom. Streptomisin dapat berikatan dengan ribosom 30S sehingga menyebabkan kode pada mRNA salah dibaca oleh tRNA dan terbentuk protein abnormal dan non fungsional bagi sel bakteri (Brookset *al*, 2008).

2.3.1.4 Menghambat Sintesa Asam Nukleat

Sintesa asam nukleat erat kaitannya dengan proses duplikasi dan transkripsi. Setiap zat yang mengganggu sintesa ini akan mempengaruhi seluruh fase pertumbuhan dan metabolisme sel bakteri. Rifampisin dapat berkaitan dengan enzim Polymerase-RNA sehingga menghambat sintesis RNA dan DNA oleh enzim tersebut (Brookset *al*, 2008).

2.3.1.5 Menghambat Metabolisme Sel Bakteri

Enzim-enzim yang berperan dalam proses metabolisme seringkali dihambat oleh senyawa-senyawa yang mempunyai struktur mirip dengan substrat asalnya. Senyawa ini bergabung dengan enzim tersebut sehingga mencegah kombinasi substrat-enzim dan reaksi-reaksi katalitik. Sulfonamid bersaing dengan PABA untuk diikutsertakan dalam pembentukan asam folat sehingga terbentuk analog asam folat yang non fungsional. Akibatnya kelangsungan hidup bakteri terganggu (Brooks *et al*, 2008).

2.3.1.6 Resistensi Mikroba terhadap Obat

Terdapat 4 jalur mekanisme resistensi antibiotik, yaitu :

1. Perubahan permeabilitas

Antibiotik tidak dapat mencapai lokasi target yang dikehendaki. Keadaan ini berhubungan dengan penurunan permeabilitas dinding mikroorganisme terhadap antibiotik. Perubahan permeabilitas berhubungan dengan perubahan reseptor permukaan sel sehingga antibiotik kehilangan kemampuan untuk melakukan transportasi aktif guna melewati membran sel, dan akhirnya terjadi

perubahan struktur dinding sel yang tidakspesifik. Sebagai contoh mekanisme ini terjadi pada Gram negatif. Bakteri Gram negatif mempunyai lapisan lipid pada membran luar dinding sel, membran luar tersebut terdiri dari protein porin yang berbentuk saluran, penuh berisi air. Perubahan yang terjadi pada porin akan menyebabkan penurunan permeabilitas terhadap antibiotik tertentu, misalnya golongan beta laktam (Hadinegoro, 1999).

2. Proses inaktivasi oleh enzim

Organisme patogen memacu terjadinya mekanisme biokimia, melalui proses enzimatik yang berperan mengurangi atau mengeliminasi antibiotik. Pada mikroorganisme yang telah mengalami mutasi, terjadi peningkatan aktifitas enzim atau terjadi mekanisme baru sehingga obat menjadi tidak aktif. Contoh, adanya b-laktamase menyebabkan penisilin dan sefalosporin menjadi inaktif, enzim asetilase menyebabkan golongan aminoglikosid tidak aktif melalui mekanisme fosforilasi, adenilasi, atau asetilasi. Modifikasi biokimia antibiotik oleh enzim bakteri merupakan suatu masalah yang sangat serius dalam pengobatan antibiotik dan kemoterapi (Hadinegoro, 1999).

3. Modifikasi lokasi reseptor sel target

Melalui mekanisme biokimiawi yang menyebabkan ikatan antara antibiotik dengan mikroorganisme tidak berlangsung lama, interaksi antara obat dengan sel target tidak terjadi. Pada mikroorganisme yang telah mengalami mutasi, perubahan biokimiawi ini terjadi selama fase pengobatan pasien. Contoh, resistensi yang terjadi pada pengobatan eritromisin, klindamisin, dan streptomisin (Hadinegoro, 1999).

4. Peningkatan sintesis metabolit yang bersifat antagonis

Peningkatan kemampuan mikroba untuk membuat zat metabolit esensial yang bersifat antagonis terhadap antibiotik, dapat memutuskan kerja antibiotik. Sebagai contoh terjadinya resistensi terhadap kloramfenikol, trimetropim disebabkan oleh plasmid mediated (Hadinegoro, 1999).

2.3.1.7 Resistensi *Salmonella Typhi*

Sejak tahun 1948 kloramfenikol merupakan *drug of choice* untuk infeksi *Salmonella*. Keampuhan kloramfenikol pada pengobatan demam tifoid telah diakui berdasarkan efektifitasnya terhadap *Salmonella Typhi* di samping harga obat relatif murah. Setelah kloramfenikol bertahan sekitar 25 tahun, dilaporkan oleh beberapa peneliti di berbagai negara adanya strain yang resisten terhadap kloramfenikol (Hadinegoro, 1999).

Penyebab terjadinya resistensi pada demam tifoid diduga karena:

1. Pemakaian antibiotik yang berlebihan (*over-use*),
2. Penggunaan antibiotik yang salah (*mis-use*), dan
3. Pemberian antibiotik yang kurang tepat (*in-appropriate*), di samping
4. Adanya faktor intrinsik mikrobiologi yaitu plasmid mediated (Hadinegoro, 1999).

Mekanisme resistensi bakteri *Salmonella Typhi* terhadap antibiotik yaitu adanya enzim yang menambahkan gugus asetil kedalam antibiotik. Misalnya pada kloramfenikol yang terasetilasi tidak akan dapat terikat pada submit 50S ribosom bakteri, sehingga tidak mampu menghambat sintesis protein. *Salmonella Typhi* memiliki plasmid dengan sebuah gen yang mengkode kloramfenikol astiltransferase. Enzim ini menginaktivasi kloramfenikol yang telah melewati

membran plasma dan memasuki sel. Kloramfenikol asetiltransfase diproduksi secara terus menerus oleh *Salmonella Typhi* (Pratiwi, 2008).

Contoh lainnya yaitu resistensi *Salmonella Typhi* terhadap antibiotik golongan fluorokuinolon yang terikat pada subunit β -enzim DNA girase, dan mengblokir aktivitas enzim yang esensial dalam menjaga *supercoiling* DNA dan penting dalam proses replikasi DNA. Mutasi pada gen pengkode DNA girase menyebabkan diproduksinya enzim yang aktif namun tidak dapat diikat oleh fluorokuinolon (Pratiwi, 2008).

2.4 Uji Sensitivitas Bakteri terhadap Antimikroba

2.4.1 Metode Dilusi Tabung

Cara ini digunakan untuk menentukan KHM (Kadar Hambat Minimal) dan KBM (Kadar Bunuh Minimal) dari obat anti mikroba. Prinsipnya dengan menggunakan satu seri tabung reaksi yang diisi media cair dan sejumlah tertentu sel mikroba yang diuji. Kemudian masing-masing tabung diisi dengan obat yang telah diencerkan secara serial. Ada satu tabung yang hanya diisi bahan aktif tanpa bakteri sebagai kontrol negatif dan ada pula satu tabung yang hanya diisi oleh bakteri biakan sebagai kontrol positif. Selanjutnya, 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 obat. KHM ini adalah kemampuan dari agen antimikroba yang menghambat multiplikasi bakteri uji (sebagai bakteristatik). Untuk mengukur kemampuan antimikroba untuk membunuh mikroorganisme, perlu dilakukan tes aktivitas bakterisidal dengan menggunakan modifikasi dari tes dilusi tabung. Selanjutnya

biakan dari semua tabung yang jernih diinokulasikan pada media agar padat, diinkubasikan dan keesokan harinya (22-24 jam) diamati ada tidaknya koloni mikroba yang tumbuh. Konsentrasi terendah obat pada biakan padat yang ditunjukkan dengan adanya pertumbuhan $< 0,1\%$ inokulum original disebut kadar bunuh minimal (KBM) dari bahan antimikroba (Baron *et al.*, 1994).

2.4.2 Metode Dilusi Agar

Pada metode dilusi agar, bahan antimikroba yang sudah diencerkan secara serial dicampurkan ke dalam medium agar yang masih cair (tetapi tidak terlalu panas) kemudian agar dibiarkan memadat, selanjutnya agar yang sudah mengandung antimikroba diinokulasi dengan bakteri dengan konsentrasi 1×10^4 CFU/ml. Antimikroba dan mikroba ditanamkan pada media agar padat ditambah 1 kontrol tanpa disertai antimikroba. Dengan metode ini, dapat diuji satu atau lebih bakteri terisolasi untuk setiap cawan dengan satu konsentrasi antimikroba. Selanjutnya, diinkubasikan pada suhu 37°C selama 18-24 jam. Setelah di inkubasi, cawan diamati KHM pertumbuhan bakteri (Forbes, 2001).

2.4.3 Metode Difusi Cakram

Metode difusi dikerjakan dengan menggunakan cakram kertas saring yang mengandung bahan antibakteri yang telah ditentukan kadarnya. Setelah itu, cakram ditempatkan pada media padat yang telah diberi bakteri dan kemudian diinkubasi. Selanjutnya, menghitung area hambatan pada media padat yang memperlihatkan tidak adanya pertumbuhan bakteri di sekitar cakram kertas saring (Coyle, 2005). Kadar Hambat Minimum (KHM) didapatkan melalui pengamatan kuantitatif dengan mengukur diameter zona hambat. Interpretasi

daerah hambatan pertumbuhan bakteri mengacu pada standart umum obat asal tanaman yaitu diameter zona hambat berukuran 12–24 mm yang menunjukkan sensitivitas ekstrak terhadap pertumbuhan bakteri (Departemen Kesehatan, 1988).

