

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

A. Diare

Diare adalah keadaan buang-buang air dengan banyak cairan atau mencret dan merupakan gejala dari penyakit-penyakit tertentu atau gangguan lainnya (Tan dan Rhardja, 2007). Diare didefinisikan sebagai buang air besar dengan feses yang tidak berbentuk (*unformed stools*) atau cair dengan frekuensi lebih dari 3 kali dalam 24 jam. Bila diare berlangsung kurang dari 2 minggu atau diare yang kurang dari 15 hari disebut sebagai *Diare Akut*. Apabila diare berlangsung 2 minggu atau lebih, maka digolongkan pada *Diare Kronik* (Zein, 2004; Kolopaking, 2008). Pada keadaan normal makanan yang terdapat didalam lambung dicerna menjadi bubur kimus kemudian diteruskan ke usus halus untuk diuraikan lebih lanjut oleh enzim-enzim pencernaan. Pada diare terjadinya peningkatan peristaltik usus sehingga pelintasan kimus sangat dipercepat dan masih mengandung banyak air pada saat meninggalkan tubuh sebagai tinja.

1. Penyebab Diare

Diare disebabkan oleh banyak penyebab antara lain infeksi (bakteri, parasit, virus), keracunan makanan, efek obat dan lain-lain. Menurut *World Gastroenterology Organisation Global Guideliness* (2005), etiologi dari diare dibagi atas 4 penyebab, antara lain (Kolopaking dan Daldiyono, 2009) :

a. Bakteri : *Shigella sp*, *E.coli* patogen, *Salmonella sp*, *Vibrio cholera*, *Yersinia enterocolytica*, *Campylobacter jejuni*, *V. Parahaemoliticus*, *V.NAG*, *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus*, *Klebsiella*, *Pseudomonas*, *Aeromonas*, *Proteus* dll.

b. Virus : *Rotavirus*, *Adenovirus*, *Norwalk virus*, *Norwalk like virus*, *cytomegalovirus* (CMV), *echovirus*, virus HIV.

c.Parasit: *Entamoeba histolytica*, *Giardia lamblia*, *Cryptosporidium parvum*, *Balantidium coli*.

d. Non-infeksi : Makanan, Alergi (susu sapi, makanan tertentu).

2.Gejala dan Tanda Diare

Beberapa gejala dan tanda diare non spesifik antara lain : Gejala umumnya yaitu tinja masih sedikit berbentuk atau lembek, warna tinja normal dan bau tidak amis. Muntah, biasanya disertai pada diare pada gastroenteritis akut. Demam dapat mendahului atau tidak mendahului gejala diare. Gejala dehidrasi yaitu mata cekung, ketegangan kulit menurun, apatis, bahkan gelisah. Sedangkan gejala diare spesifiknya yaitu diare hebat dengan tidak berbentuk dan cair, warna tinja hijau keruh dan berbau amis/langus (Widoyono, 2005).

3. Epidemiologi Diare

Diare merupakan keluhan yang sering ditemukan pada balita maupun dewasa. Diperkirakan pada orang dewasa setiap tahunnya mengalami diare akut atau gastroenteritis akut sebanyak 99.000.000 kasus. Di Amerika Serikat, diperkirakan 8.000.000 pasien berobat ke dokter dan lebih dari 250.000 pasien di rawat di rumah sakit tiap tahun (1,5% merupakan pasien dewasa) yang disebabkan karena diare atau gastroenteritis (Kolopaking dan Daldiyono, 2009). Secara umum kematian akibat diare pada anak di dunia mencapai 42.000 kasus per minggu, 6000 kasus per hari, 4 kasus setiap menit dan 1 kematian setiap 14 detik. Kematian yang terjadi, kebanyakan berhubungan dengan kejadian diare pada anak-anak atau usia lanjut, dimana kesehatan pada usia pasien tersebut rentan terhadap dehidrasi sedang berat. Frekuensi kejadian diare pada negara-negara berkembang termasuk Indonesia lebih banyak 2-3 kali dibandingkan negara maju (Kolopaking dan Daldiyono, 2009).

4. Patogenesis Diare

Yang berperan pada terjadinya diare terutama karena infeksi yaitu faktor kausal (*agent*) dan faktor penjamu (*host*). Faktor penjamu adalah kemampuan

tubuh untuk mempertahankan diri terhadap organisme yang dapat menimbulkan diare, sedangkan faktor kausal adalah daya penetrasi yang dapat merusak sel mukosa, kemampuan memproduksi toksin yang mempengaruhi sekresi cairan usus halus serta daya lekat kuman (Kolopaking dan Daldiyono, 2009). *Escherichia coli* merupakan salah satu bakteri penyebab infeksi pada diare. *E.coli* ini diklasifikasikan oleh ciri khas sifat – sifat virulensinya dan setiap grup menimbulkan penyakit melalui mekanisme yang berbeda, antara lain:

a. Enteropatogenik *E.coli* (EPEC)

Penyebab penting diare pada bayi, khususnya di Negara berkembang. EPEC melekat pada sel mukosa yang kecil. Faktor yang diperantarai secara kromosom menimbulkan pelekatan yang kuat. Akibat dari infeksi EPEC adalah diare cair yang biasanya sembuh sendiri tetapi dapat juga kronik (Brooks *et al*, 2007).

b. Enterotoksigenik *E.coli* (ETEC)

Enterotoksigenik *E.coli* (ETEC) menyebabkan sebagian besar penyakit diare, yang merupakan perhatian publik utama disetidaknya pada 13 negara berkembang berbeda. Serogrup *E.coli* ini menghasilkan enterotoksin labil panas (LT) dan/atau enterotoksin stabil panas (ST). Toksin ini tidak menjejaskan atau membunuh sel, agaknya toksin ini mengganggu cairan yang diatur nukleotid siklik dan absorpsi elektrolit (Brooks *et al*, 2007).

c. Enterohemoragic *E.coli* (EHEC)

Enterohemoragic *E.coli* (EHEC) jenis yang paling dominan untuk penyebab diare di seluruh dunia, menyebabkan peradangan gastroenteritis dari lambung dan lapisan usus yang memberikan kontribusi untuk mual, diare sakit, perut dan kelemahan. EHEC menghasilkan verotoksin dan berhubungan dengan kolitis hemoragik, bentuk diare yang berat dengan

sindroma uremia hemolitik, suatu penyakit akibat gagal ginjal akut, anemia hemolitik mikroangiopatik dan trombositopenia (Brooks *et al*, 2007).

d. Enteroinvasif *E.coli* (EIEC)

Menimbulkan penyakit yang sangat mirip dengan shilegosis. Penyakit ini sering terjadi pada anak-anak di Negara berkembang. Strain EIEC bersifat nonlaktosa atau melakukan fermentasi laktosa dengan lambat serta seperti *Shigella* bersifat tidak dapat bergerak. EIEC menimbulkan penyakit melalui invasi ke sel epitel mukosa usus. Diare ini hanya ditemukan pada manusia (Brooks *et al*, 2007).

e. Enteroagregatif *E.coli* (EAEC)

Menyebabkan diare akut dan kronik pada masyarakat di Negara berkembang. Organisme ini ditandai oleh perlekatannya yang khas pada sel manusia dan menghasilkan toksin ST dan hemolisin (Brooks *et al*, 2007).

5. Gejala Klinis Diare

Secara umum, diare merupakan penyakit dengan frekuensi buang air besar lebih dari tiga kali dalam 24 jam (Zein, 2004). Adapun berbagai gejala terkait yang dialami seorang pasien diantaranya adalah mual, muntah, penurunan berat badan, nyeri abdomen yang hebat dan dapat meningkatkan morbiditas yang besar. Akibatnya, sekitar 20% penderita akan mengalami demam dan juga hematuria (Kolopaking dan Daldiyono, 2009).

6. Diagnosis Diare

Diagnosis ditegakkan berdasarkan anamnesis, pemeriksaan fisik dan pemeriksaan penunjang. Pada pemeriksaan fisik, kelainan-kelainan yang ditemukan sangat berguna dalam menentukan penyebab diare. Status volume dinilai dengan memperhatikan perubahan ortostatik pada tekanan darah dan nadi, temperatur tubuh dan tanda toksisitas. Pemeriksaan abdomen yang seksama merupakan hal yang penting juga adanya kualitas bunyi usus, distensi abdomen dan nyeri tekan merupakan “*clue*” bagi penentuan etiologi

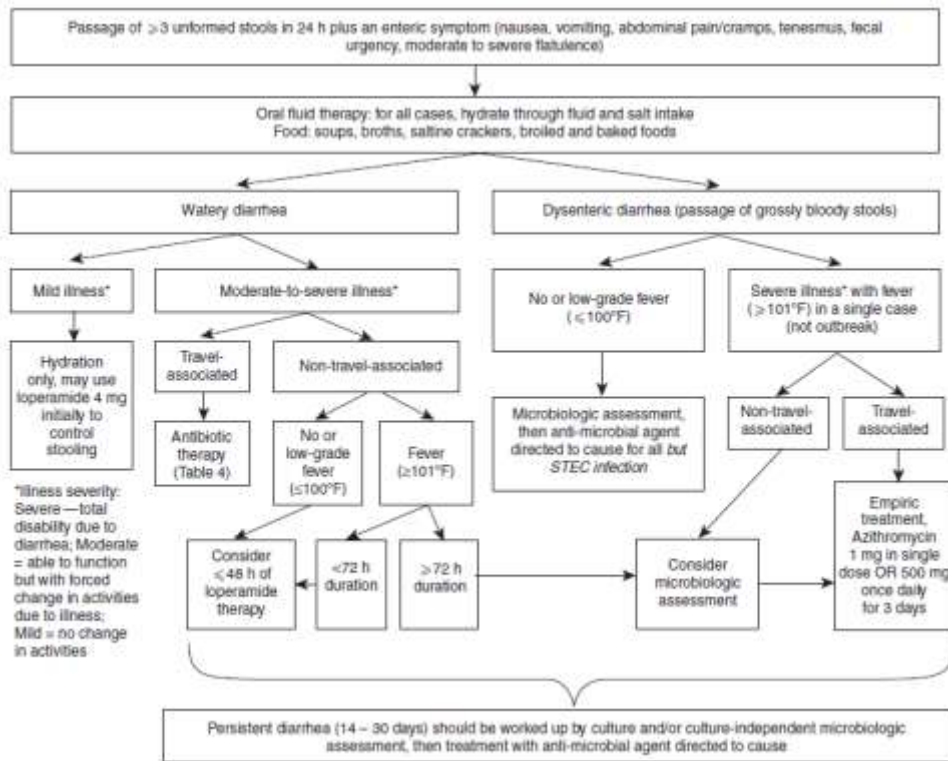
(Kolopaking dan Daldiyono, 2009). Pasien yang mengalami dehidrasi atau toksisitas berat atau diare berlangsung lebih dari beberapa hari, diperlukan beberapa pemeriksaan penunjang. Pemeriksaan tersebut antara lain :

- a. Pemeriksaan darah tepi lengkap
- b. Kadar elektrolit, serum, ureum dan kreatinin
- c. Pemeriksaan tinja
- d. Foto x-ray abdomen

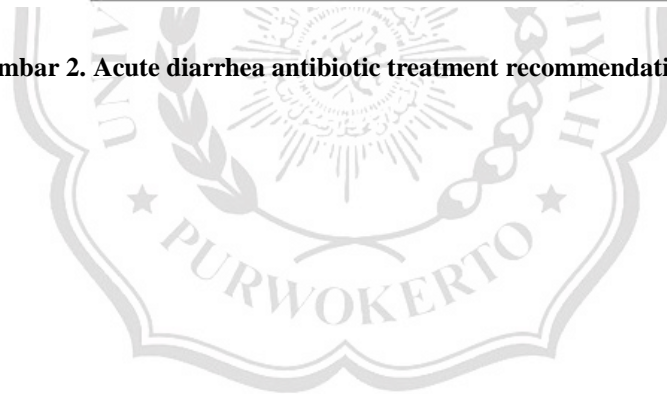
7. Pengobatan Diare

Terapi dengan memberikan rehidrasi yang adekuat. Antidiare dihindari pada penyakit yang parah. Enterotoksigenik *E. coli* (ETEC) berespon baik terhadap trimetoprim-sulfametoksazole atau kuinolon yang diberikan selama 3 hari. Pemberian antimikroba belum diketahui akan mempersingkat penyakit pada diare Enteropatogenik *E. coli* (EPEC) dan diare Enteroagregatif *E. coli* (EAEC). Antibiotik harus dihindari pada diare yang berhubungan dengan Enterohemoragic *E. coli* (EHEC) (Zein, Sagala dan Ginting, 2004). Diet merupakan salah satu terapi bagi penderita diare. Pasien diare tidak dianjurkan untuk berpuasa, kecuali bila muntah-muntah hebat. Pasien dianjurkan untuk minum minuman sari buah, teh, dan makanan yang mudah dicerna seperti pisang, nasi, keripik, dan sup. Minuman berkafein dan alkohol harus dihindari karena dapat meningkatkan motilitas dan sekresi usus (Kolopaking dan Daldiyono, 2009).

Gambar 1. Algoritma pengobatan diare spesifik (The American Journal of Gastroenteology, 2016).



Gambar 2. Acute diarrhea antibiotic treatment recommendations (Barr W. 2014)



<i>Organism</i>	<i>Therapy effectiveness</i>	<i>Preferred medication</i>
Bacterial		
<i>Campylobacter</i>	Proven in dysentery and sepsis Possibly effective in enteritis	Azithromycin (Zithromax), 500 mg once per day for 3 to 5 days
<i>Clostridium difficile</i>	Proven	Metronidazole (Flagyl), 500 mg three times per day for 10 days
Enteropathogenic/enteroinvasive <i>Escherichia coli</i>	Possible	Ciprofloxacin, 500 mg twice per day for 3 days
Enterotoxigenic <i>E. coli</i>	Proven	Ciprofloxacin, 500 mg twice per day for 3 days
<i>Salmonella</i> , non-Typhi species	Doubtful in enteritis Proven in severe infection, sepsis, or dysentery	—
Shiga toxin-producing <i>E. coli</i>	Controversial	No treatment
<i>Shigella</i>	Proven in dysentery	Ciprofloxacin, 500 mg twice per day for 3 days, or 2-g single dose
<i>Vibrio cholerae</i>	Proven	Doxycycline, 300-mg single dose
<i>Yersinia</i>	Not needed in mild disease or enteritis Proven in severe disease or bacteremia	—
Protozoal		
<i>Cryptosporidium</i>	Possible	Therapy may not be necessary in immunocompetent patients with mild disease or in patients with AIDS who have a CD4 cell count greater than 150 cells per mm ³
<i>Cyclospora</i> or <i>Isospora</i>	Proven	TMP/SMX DS, 160/800 mg twice per day for 7 to 10 days AIDS or immunosuppression: TMP/SMX DS, 160/800 mg twice to four times per day for 10 to 14 days, then three times weekly for maintenance
<i>Entamoeba histolytica</i>	Proven	Metronidazole, 750 mg three times per day for 5 to 10 days, plus paromomycin, 25 to 35 mg per kg per day in 3 divided doses for 5 to 10 days
<i>Giardia</i>	Proven	Metronidazole, 250 to 750 mg three times per day for 7 to 10 days
Microsporidia	Proven	Albendazole (Albenza), 400 mg twice per day for 3 weeks
DS = double strength; TMP/SMX = trimethoprim/sulfamethoxazole. Information from references 1, 14, 16, 44, and 45.		

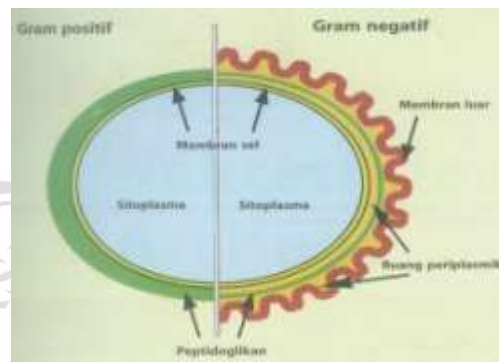
Alternative medications	Comments
Erythromycin, 500 mg four times per day for 3 to 5 days Ciprofloxacin (Cipro), 500 mg twice per day for 5 to 7 days	Consider prolonged treatment if the patient is immunocompromised
Vancomycin, 125 mg four times per day for 10 days	If an antimicrobial agent is causing the diarrhea, it should be discontinued if possible
TMP/SMX DS, 160/800 mg twice per day for 3 days	—
TMP/SMX DS, 160/800 mg twice per day for 3 days Azithromycin, 500 mg per day for 3 days	Enterotoxigenic <i>E. coli</i> is the most common cause of traveler's diarrhea
Options for severe disease: Ciprofloxacin, 500 mg twice per day for 5 to 7 days TMP/SMX DS, 160/800 mg twice per day for 5 to 7 days Azithromycin, 500 mg per day for 5 to 7 days	In addition to patients with severe disease, it is appropriate to treat patients younger than 12 months or older than 50 years, and patients with a prosthetic valvular heart disease, severe atherosclerosis, malignancy, or uremia Patients who are immunocompromised should be treated for 14 days
No treatment	The role of antibiotics is unclear; they are generally avoided because of their association with hemolytic uremic syndrome Antimotility agents should be avoided
Azithromycin, 500 mg twice per day for 3 days TMP/SMX DS, 160/800 mg twice per day for 5 days Ceftriaxone (Rocephin), 2- to 4-g single dose	Use of TMP/SMX is limited because of resistance Patients who are immunocompromised should be treated for 7 to 10 days
Azithromycin, 1-g single dose Tetracycline, 500 mg four times per day for 3 days TMP/SMX DS, 160/800 mg twice per day for 3 days	Doxycycline and tetracycline are not recommended in children because of possible tooth discoloration
Options for severe disease: Doxycycline combined with an aminoglycoside TMP/SMX DS, 160/800 mg twice per day for 5 days Ciprofloxacin, 500 mg twice per day for 7 to 10 days	—
Option for severe disease: Nitazoxanide (Alinia), 500 mg twice per day for 3 days (may offer longer treatment for refractory cases in patients with AIDS)	Highly active antiretroviral therapy, which achieves immune reconstitution, is adequate to eradicate intestinal disease in patients with AIDS
—	—
Tinidazole (Tindamax), 2 g per day for 3 days, plus paromomycin, 25 to 35 mg per kg per day in 3 divided doses for 5 to 10 days	If the patient has severe disease or extraintestinal infection, including hepatic abscess, serology will be positive
Tinidazole, 2-g single dose	Relapses may occur
—	Highly active antiretroviral therapy, which achieves immune reconstitution, is adequate to eradicate intestinal disease in patients with AIDS

B. Bakteri

Bakteri adalah sel prokariot yang khas dan tidak mengandung struktur yang terbatas membran di dalam sitoplasmanya. Sel bakteri berbentuk khas seperti bola, batang, atau spiral yang umumnya bakteri berdiameter 0,5-1,0 μm dan panjang antara 1,5-2,5 μm , dengan struktur luarnya berupa *flagella*, pili dan kapsul (Pelczar dan Chan, 1986).

Berdasarkan komposisi dinding sel bakteri, bakteri dibedakan menjadi dua yaitu bakteri gram positif dan gram negatif. Bakteri gram negatif memiliki struktur dinding sel yang lebih tipis dari bakteri gram positif tetapi memiliki

dinding sel yang berlapis tiga. Komposisi dinding sel gram negatif terdiri atas lipid (11-22%) dan peptidoglikan (10 % dari berat kering) yang terdapat pada lapisan kaku sebelah dalam dinding sel. Bila dibandingkan dengan bakteri gram negatif, bakteri gram positif memiliki struktur dinding sel lebih tebal tetapi berlapis tunggal. Dengan komposisi dinding sel yang terdiri atas peptidoglikan (50% berat kering), lipid (1-4%) dan asam teikoat (Pelczar dan Chan,1986).



Gambar 3. Dinding sel bakteri gram positif dan gram negatif (Praptiwi, 2008)

1. *Escherichia coli*

Klasifikasi bakteri:

- Divisio* : *Protophyta*
Subdivisio : *Schizomycetea*
Classis : *Schizomycetes*
Ordo : *Eubacteriales*
Familia : *Enterobacteriaceae*
Genus : *Escherichia*
Species : *Escherichia coli* (Setyawan, 2009).

Escherichia coli adalah bakteri berbentuk batang pendek (kokobasil), termasuk ke dalam bakteri gram negatif, ukuran 0,4-0,7 μ m x 1,4 μ m bakteri ini banyak ditemukan di dalam usus besar manusia sebagai flora normal. Dapat menyebabkan infeksi primer pada usus misalnya diare dan juga kemampuannya menimbulkan infeksi pada jaringan tubuh lain di luar usus

(Anonim, 1994). *Escherichia coli* awalnya disebut “*Bakteri coli komune*”, pertama kali yang diisolasi dari tinja anak pada tahun 1885 oleh Theodor *Escherichia coli* dan saat ini adalah bakteri yang seringkali dipelajari. *E.coli* merupakan bakteri normal saluran pencernaan manusia dan hewan (*de Sousa, 2006*).

Escherichia coli dapat tumbuh baik pada hampir semua media yang biasa dipakai di laboratorium mikrobiologi. Pertumbuhan *Escherichia coli* dapat hidup pada rentang suhu 20°C-40°C tapi lebih optimum pada suhu 37°C dan mediana mengandung 1% pepton sebagai sumber karbon dan nitrogen (Karsinah, 1994). Sebagian besar strain *E.coli* tumbuh sebagai koloni yang memfermentasikan laktosa dan pada beberapa strain bila di tanam pada agar darah menunjukkan hemolisis. Dan bila ditanam pada medium deferensial seperti *MacConkey* dan *Eosin Metil Blue Agar (EMB)* maka bakteri akan menghasilkan warna. Pada *Mac Conkey* berwarna merah muda dan pada *Eosyn Metilen Blue Agar* berwarna pelangi yang berkilau (Brooks *et al*, 2007).

2. *Staphylococcus aureus*

Klasifikasi ilmiah

Domain : *Bacteria*

King : *Eubacteria*

Filum : *Firmicutes*

Classis : *Bacilli*

Ordo : *Bacillales*

Familia : *Staphylococcaceae*

Genus : *Staphylococcus*

Species : *Staphylococcus aureus* (Radji, 2010)

Staphylococcus aureus (*S. aureus*) adalah bakteri gram positif yang menghasilkan pigmen kuning, bersifat aerob fakultatif, tidak menghasilkan spora dan tidak motil, umumnya tumbuh berpasangan maupun berkelompok, dengan diameter sekitar 0,8-1,0 µm. *S. aureus* tumbuh dengan optimum pada suhu 37°C dengan waktu pembelahan 0,47 jam. *S. aureus* merupakan mikroflora normal manusia. Bakteri ini biasanya terdapat pada saluran pernapasan atas dan kulit. Keberadaan *S. aureus* pada saluran pernapasan atas

dan kulit pada individu jarang menyebabkan penyakit, individu sehat biasanya hanya berperan sebagai karier. Infeksi serius akan terjadi ketika resistensi inang melemah karena adanya perubahan hormon; adanya penyakit, luka, atau perlakuan menggunakan steroid atau obat lain yang memengaruhi imunitas sehingga terjadi pelemahan inang (Radji, 2010).

Keracunan makanan karena stafilokokkus disebabkan asupan makanan yang mengandung toksin stafilokokkus, yang terdapat pada makanan yang tidak tepat cara pengawetannya. Enterotoksin stafilokokus stabil terhadap panas.

Gejala terjadi dalam waktu 1 – 6 jam setelah asupan makanan terkontaminasi. Sekitar 75 % pasien mengalami mual, muntah, dan nyeri abdomen, yang kemudian diikuti diare sebanyak 68 %. Demam sangat jarang terjadi. Lekositosis perifer jarang terjadi, dan sel darah putih tidak terdapat pada pulasan feses. Masa berlangsungnya penyakit kurang dari 24 jam.

Diagnosis ditegakkan dengan biakan *S. aureus* dari makanan yang terkontaminasi, atau dari kotoran dan muntahan pasien. Terapi dengan hidrasi oral dan antiemetik. Tidak ada peranan antibiotik dalam mengeradikasi stafilokokus dari makanan yang ditelan.

3. *Vibrio cholerae*

Klasifikasi ilmiah

King : *Bacteria*

Filum : *Proteobacteria*

Classis : *Gamma Proteobacteria*

Ordo : *Vibironales*

Familia : *Vibrionaceae*

Genus : *Vibrio*

Species : *Vibrio cholera* (Radji, 2010)

Vibrio cholerae adalah bakteri batang gram-negatif, berbentuk koma dan menyebabkan diare yang menimbulkan dehidrasi berat, kematian dapat terjadi

setelah 3 – 4 jam pada pasien yang tidak dirawat. Toksin kolera dapat mempengaruhi transport cairan pada usus halus dengan meningkatkan cAMP, sekresi, dan menghambat absorpsi cairan. Penyebaran kolera dari makanan dan air yang terkontaminasi (Radji, 2010).

Gejala awal adalah distensi abdomen dan muntah, yang secara cepat menjadi diare berat, diare seperti air cucian beras. Pasien kekurangan elektrolit dan volume darah. Demam ringan dapat terjadi. Kimia darah terjadi penurunan elektrolit dan cairan dan harus segera digantikan yang sesuai. Kalium dan bikarbonat hilang dalam jumlah yang signifikan, dan penggantian yang tepat harus diperhatikan. Biakan feses dapat ditemukan *V.cholerae*. Target utama terapi adalah penggantian cairan dan elektrolit yang agresif. Kebanyakan kasus dapat diterapi dengan cairan oral. Kasus yang parah memerlukan cairan intravena. Antibiotik dapat mengurangi volume dan masa berlangsungnya diare. Tetrasiklin 500 mg tiga kali sehari selama 3 hari, atau doksisisiklin 300 mg sebagai dosis tunggal, merupakan pilihan pengobatan. Perbaikan yang agresif pada kehilangan cairan menurunkan angka kematian (biasanya < 1 %). Vaksin kolera oral memberikan efikasi lebih tinggi dibandingkan dengan vaksin parenteral.

4. *Bacillus cereus*

Klasifikasi ilmiah

King : *Bacteria*

Phylum : *Firmicutes*

Classis : *Bacilli*

Ordo : *Bacillales*

Familia : *Bacillaceae*

Genus : *Bacillus*

Species : *Bacillus cereus* (Radji, 2010)

Bacillus cereus adalah bakteri batang gram positif, aerobik, membentuk spora. Enterotoksin dari *Bacillus cereus* menyebabkan gejala muntah dan diare, dengan gejala muntah lebih dominan. Gejala dapat ditemukan pada 1 – 6 jam setelah asupan makanan terkontaminasi, dan masa berlangsungnya

penyakit kurang dari 24 jam. Gejala akut mual, muntah, dan nyeri abdomen, yang seringkali berakhir setelah 10 jam. Gejala diare terjadi pada 8 – 16 jam setelah asupan makanan terkontaminasi dengan gejala diare cair dan kejang abdomen. Mual dan muntah jarang terjadi. Terapi dengan rehidrasi oral dan antiemetic (Radji, 2010)

5. *Shigella*

Klasifikasi ilmiah

King : *Bacteria*

Phylum : *Proteobacteria*

Classis : *Gamma Proteobacteria*

Ordo : *Enterobacteriale*

Familia : *Enterobacteriaceae*

Genus : *Shigella*

Species : *Shigella boydii*

Shigella dysenteriae

Shigella flexneri

Shigella sonnei (Radji, 2010)

Shigella merupakan bakteri berbentuk batang pendek. Gram negatif, tidak motil, tidak berflagel, tidak berkapsul, tidak membentuk spora, bentuk coccobacilli terjadi pada pembedihan muda. Ukuran shigella sekitar 2-3µm x 0,5-0,7 µm dan susunannya tidak teratur. *Shigella* dapat tumbuh subur pada suhu optimum 37°C, hidup secara aerobik maupun anaerobik fakultatif. Organisme *Shigella* menyebabkan disentri basiler dan menghasilkan respons inflamasi pada kolon melalui enterotoksin dan invasi bakteri. Secara klasik, *Shigellosis* timbul dengan gejala adanya nyeri abdomen, demam, BAB berdarah, dan feses berlendir. Gejala awal terdiri dari demam, nyeri abdomen, dan diare cair tanpa darah, kemudian feses berdarah setelah 3 – 5 hari kemudian. Lamanya gejala rata-rata pada orang dewasa adalah 7 hari, pada kasus yang lebih parah menetap selama 3 – 4 minggu. *Shigellosis* kronis dapat menyerupai kolitis ulseratif, dan status karier kronis dapat terjadi.

Manifestasi ekstraintestinal *Shigellosis* dapat terjadi, termasuk gejala pernapasan, gejala neurologis seperti meningismus, dan *Hemolytic Uremic Syndrome*. Arthritis oligoartikular asimetris dapat terjadi hingga 3 minggu sejak terjadinya disentri.

Pulasan cairan feses menunjukkan polimorfonuklear dan sel darah merah. Kultur feses dapat digunakan untuk isolasi dan identifikasi dan sensitivitas antibiotik. Terapi dengan rehidrasi yang adekuat secara oral atau intravena, tergantung dari keparahan penyakit. Derivat opiat harus dihindari. Terapi antimikroba diberikan untuk mempersingkat berlangsungnya penyakit dan penyebaran bakteri. Trimetoprim-sulfametoksazole atau fluoroquinolon dua kali sehari selama 3 hari merupakan antibiotik yang dianjurkan.

6. *Salmonella* sp

Klasifikasi ilmiah

Superkingdom : Bacteria

Kingdom : Bacteria

Phylum : Proteobacteria

Class : Gammaproteobacteria

Ordo : Enterobacteriales

Family : Enterobacteriaceae

Genus : Salmonella

Spesies : Salmonella typhi

Salmonella paratyphi (Radji, 2010)

Bentuk batang, gram negative, fakultatif anaerob dan aerob, tidak berspora bergerak dengan flagel peritrik, mudah tumbuh pada perbenihan biasa dan tumbuh baik pada perbenihan yang mengandung empedu.

Sebagian besar bersifat patogen pada binatang (tikus, unggas, kucing, anjing, ternak) dan merupakan sumber infeksi terhadap manusia. Di alam bebas *Salmonella typhi* dapat tahan hidup lama dalam air, tanah atau pada bahan makanan. Dalam feces di luar tubuh manusia tahan hidup 1-2 bulan, dalam air susu dapat berkembang biak dan hidup lebih lama sehingga sering

merupakan batu loncatan untuk penularan penyakitnya. Diagnosa ditegakkan dengan isolasi organisme. Kultur darah positif pada 90% pasien pada minggu pertama timbulnya gejala klinis. Kultur feses positif pada minggu kedua dan ketiga. Perforasi dan perdarahan gastrointestinal dapat terjadi selama jangka waktu penyakit. Kolesistitis jarang terjadi, namun infeksi kronis kandung empedu dapat menjadi karier dari pasien yang telah sembuh dari penyakit akut.

Pilihan obat adalah kloramfenikol 500 mg 4 kali sehari selama 2 minggu. Jika terjadi resistensi, penekanan sumsum tulang, sering kambuh dan karier disarankan sefalosporin generasi ketiga dan flourokinolon. Sefalosforin generasi ketiga menunjukkan efikasi sangat baik melawan *Salmonella thypi* dan harus diberikan IV selama 7-10 hari, Kuinolon seperti ciprofloksasin 500 mg 2 kali sehari selama 14 hari, telah menunjukkan efikasi yang tinggi dan status karier yang rendah. Vaksin thipoid oral (ty21a) dan parenteral (Vi) direkomendasikan jika pergi ke daerah endemik.

C. Metode Pengujian Aktivitas Antibakteri

Penentuan kepekaan bakteri patogen terhadap antimikroba dapat dilakukan dengan salah satu dari dua metode pokok yakni dilusi atau difusi:

1. Metode Dilusi

Metode ini menggunakan antimikroba dengan kadar yang menurun secara bertahap, baik dengan media cair atau padat. Kemudian media diinokulasi bakteri uji dan dieramkan. Tahap akhir dilarutkan antimikroba dengan kadar yang menghambat atau mematikan. Uji kepekaan dilusi agar memakan waktu dan cara dilusi cair dengan menggunakan tabung reaksi, tidak praktis dan jarang dipakai, namun kini ada cara sederhana dan banyak dipakai, yakni menggunakan *microdilution plate*. Keuntungan uji mikrodilusi cair adalah bahwa uji ini memberi hasil kuantitatif yang menunjukkan jumlah antimikroba yang dibutuhkan untuk mematikan bakteri (Brooks et al, 2007).

2. Metode Difusi

Metode difusi dapat dilakukan dengan metode silinder, perporasi, dan cakram Kirby Bauer. Metode difusi cakram merupakan metode yang paling banyak digunakan diantara kedua metode tersebut. Sejumlah bakteri uji diinokulasi pada media agar dan cakram yang mengandung larutan uji atau antibakteri tertentu diletakkan pada permukaan media agar yang telah memadat. Setelah diinkubasi terlihat daerah hambatan sebagai daerah bening yang tidak ditumbuhi bakteri di sekeliling cakram. Metode ini dipengaruhi beberapa faktor fisik dan kimia, selain faktor antara obat dan organisme (misalnya sifat medium dan kemampuan difusi, ukuran molecular, dan stabilitas obat). Meskipun demikian standardisasi faktor-faktor tersebut memungkinkan melakukan uji kepekaan dengan baik (Brooks et al, 2007).

1. Metode Bioautografi

Uji bioautografi merupakan metode spesifik untuk mendeteksi bercak pada kromatogram hasil KLT (kromatografi lapis tipis) yang memiliki aktifitas antibakteri, antifungi dan antivirus, sehingga mendekati metode separasi dengan uji biologis. Keuntungan metode ini adalah sifatnya yang efisien untuk mendeteksi adanya senyawa antimikroba karna letak bercak dapat ditentukan walaupun berada dalam campuran yang kompleks sehingga memungkinkan untuk mengisolasi senyawa aktif tersebut. Kerugiannya adalah metode ini tidak dapat digunakan untuk menentukan KHM dan KBM (Brooks et al, 2007).

D. Respon Hambatan Pertumbuhan Bakteri

Kekuatan daya hambat antibiotik terhadap bakteri dapat diklasifikasikan atas kategori sangat kuat, kuat, sedang dan lemah (Morales et al., (2003). Klasifikasi daya hambat menurut Morales et al., (2003) dapat dilihat pada tabel 3.

Tabel 3. Klasifikasi daya hambat ekstrak tumbuhan terhadap bakteri (Morales, 2003)

Diameter zona hambat	Respon Hambatan Pertumbuhan
> 21-30 mm	Sangat Kuat
11-20 mm	Kuat
6-10 mm	Sedang
< 6 mm	Lemah

E. Antibiotik

1. Pengertian antibiotik

Antibiotik adalah zat-zat kimia yang dihasilkan oleh fungi dan bakteri, yang memiliki khasiat mematikan atau menghambat pertumbuhan kuman, sedangkan toksisitasnya bagi manusia relatif kecil (Tan dan Rahardja, 2010). Obat yang digunakan untuk membasmi mikroba, penyebab infeksi pada manusia, harus memiliki sifat toksisitas selektif setinggi mungkin. Artinya, obat tersebut haruslah bersifat sangat toksik untuk mikroba, tetapi relatif tidak toksik untuk hospes (Setiabudy, 2007)

2. Sifat-sifat antibiotik

Menurut Jawetz tahun 2005, sifat antibiotik berdasarkan daya hancurnya dibagi menjadi dua, yaitu antibiotik yang bersifat bakterisidal dan antibiotik yang bersifat bakteriostatik. Antibiotik yang bersifat bakterisidal, yaitu antibiotik yang bersifat destruktif terhadap bakteri. Sifat ini berkerja membunuh bakteri target dan cenderung lebih efektif serta tidak perlu menggantungkan pada sistem imun manusia. Sangat baik digunakan pada pasien dengan penurunan sistem imun. Beberapa jenis yang termasuk bakterisidal adalah *β-laktam*, aminoglikoside, dan kuinolon. Antibiotik yang bersifat bakteriostatik, yaitu antibiotik yang bekerja menghambat pertumbuhan atau multiplikasi bakteri. Bakteriostatik justru bekerja menghambat pertumbuhan bakteri dan dapat memanfaatkan sistem imun inang, obat bakteriostatik yang khas adalah *tetrasiklin*, *sulfonamid*, dan *klindamisin* (Jawetz, 2005).

3. Mekanisme kerja antibiotik

Terdapat empat macam mekanisme kerja antibiotik, yaitu menghambat sintesa dinding sel, merusak sitoplasma sel, menghambat sintesa protein dan menghambat sintesa asam nukleat. Antibiotik Lapisan paling luar bakteri adalah dinding sel yang fungsinya adalah memberikan bentuk sel dan melindungi membran protoplasma yang berada dibawah dinding sel terhadap trauma. Trauma ini disebabkan oleh kerja dari adanya antibiotik, trauma pada dinding sel menyebabkan lisisnya sel bakteri, sehingga zat-zat yang mampu merusak dinding sel bakteri akan menyebabkan bakteri mati atau terhambat pertumbuhannya. Membran sitoplasma bakteri berfungsi sebagai membran yang selektif permeabel dan sebagai pengontrol komposisi internal sel, sehingga bila membrane sel rusak akan terjadi kematian sel. Sintesis protein terjadi karena adanya transkripsi DNA menjadi mRNA dan mRNA ditranslasi menjadi protein. Antibiotik yang mampu menghambat transkripsi dan translasi maka akan menghambat sintesa protein didalam ribosom. Beberapa antibiotik dapat merusak struktur dan fungsi DNA, struktur molekul DNA berperan dalam transkripsi dan translasi sehingga zat yang mengganggu struktur DNA akan mempengaruhi seluruh fase pertumbuhan bakteri.

4. Antibiotik dalam pengobatan diare spesifik

a. Ampicillin

Ampicillin adalah antibiotik golongan beta laktam termasuk keluarga penisillinum yang mempunyai spektrum luas, aktif terhadap bakteri gram negatif maupun gram positif. Ampisilin (ampicillin) merupakan bakteriocidal yang bekerja dengan cara menghambat secara irreversibel aktivitas enzim transpeptidase yang dibutuhkan untuk sintesis dinding sel bakteri. Secara spesifik ampisilin (ampicillin) menghambat tiga-tahap akhir dari proses sintesis dinding sel bakteri yang merupakan awal dari kehancuran sel bakteri tersebut (Kemenkes, 2011).

Ampisilin berupa serbuk hablur, putih dan tak berbau. Dalam air kelarutannya 1g/ml, dalam etanol absolut 1g/250ml dan praktis tidak larut dalam eter dan kloroform (Wattimena, 1987). Ampisilin digunakan untuk infeksi pada saluran urin dan infeksi saluran pencernaan yang disebabkan oleh *Escherichia coli*. Juga untuk infeksi saluran pernafasan, telinga bagian tengah yang disebabkan *Streptococcus pneumoniae* (Brooks, 2001; Wattimena, 1987). Mekanisme kerja ampisilin yaitu menghambat sintesis dinding sel bakteri dengan cara menghambat pembentukan mukopeptida, karena sintesis dinding sel terganggu maka bakteri tersebut tidak mampu mengatasi perbedaan tekanan osmosa di luar dan di dalam sel yang mengakibatkan bakteri mati (Wattimena, 1987). Menurut CLSI tahun 2011 dikatakan bahwa tetrasiklin mempunyai diameter daya hambat untuk sensitif ≥ 17 mm, intermediate 14-16 mm dan resisten ≤ 13 mm.

b. Kloramfenikol

Kloramfenikol berasal dari isolasi *Streptomyces venezuelae*. Sifat Kristal Kloramfenikol sangat larut dalam alkohol dan sukar larut dalam air. Namun *Chloramphenicol succinate* sangat larut dalam air. Kloramfenikol mempunyai efek kuat penghambat sintesis protein mikroba. Obat ini bersifat bakteriostatik untuk kebanyakan bakteri, namun tidak efektif untuk klamidia. Mekanisme resistensi muncul dengan berkurangnya permeabilitas terhadap chloramfenikol dan munculnya senyawa *chloramphenicol acetyltransferase* yang dapat menginaktivasi obat ini (Hadi U, 2006). *Kloramfenikol* mencegah sintesis protein dengan berikatan pada subunit ribosom 50S. Efek samping dari pemberian obat ini yaitu supresi sumsum tulang, *grey baby syndrome*, neuritis optik pada anak, pertumbuhan kandida di saluran cerna, dan timbulnya ruam (Kemenkes, 2011). Menurut CLSI tahun 2011 dikatakan bahwa *kloramfenikol* mempunyai diameter daya hambat untuk sensitif ≥ 18 mm, intermediate 13-17 mm dan resisten ≤ 12 mm. Resistensi *kloramfenikol* mayoritas disebabkan oleh adanya enzim yang menambahkan gugus asetil ke dalam antibiotik. *Kloramfenikol* yang terasetilasi tidak akan dapat terikat pada subunit 50S ribosom bakteri, sehingga tidak mampu menghambat sintesis protein.

Mayoritas bakteri yang resistensi terhadap kloramfenikol memiliki plasmid dengan sebuah gen yang mengkode kloramfenikol asetiltransferase. Enzim ini menginaktivasi kloramfenikol yang telah melewati membrann plasma dan memasuki sel. Kloramfenikol asetiltransferase diproduksi secara terus-menerus oleh mayoritas bakteri Gram negative, namun pada *Staphylococcus aureus*, sintesis enzim ini diinduksi oleh kloramfenikol (Kemenkes, 2011).

c. Doxycycline

Doksisiklin (doxycycline) adalah antibiotik spektrum luas yang termasuk golongan antibiotik tetrasiklin. Obat ini bekerja dengan cara menghambat sintesis protein dengan mekanisme mengikat sub unit 30s ribosom bakteri sehingga introduksi asam amino pada rantai peptida yang baru terbentuk tidak terjadi. Beberapa infeksi akibat bakteri yang bisa diatasi dengan doxycycline adalah infeksi paru-paru, saluran kemih, mulut, kulit (misalnya, jerawat dan bisul), mata, serta penyakit seksual menular. Selain menyembuhkan infeksi, antibiotik ini juga dapat digunakan untuk mencegah malaria (Kemenkes, 2011).

Obat ini tersedia dalam sediaan oral maupun intravena, yang biasanya dipasarkan berupa doxycycline hiklat atau doxycycline HCl 50 mg dan 100 mg kapsul, tablet atau kaplet. Menurut CLSI tahun 2011 dikatakan bahwa asam nalidixat mempunyai diameter daya hambat untuk sensitif ≥ 14 mm, intermediate 11-13 mm dan resisten ≤ 10 mm.

d. Ciproflosaksasin

Siprofloksasin mempunyai spectrum antibakteri yang sangat luas. Siprofloksasin merupakan antibiotik golongan fluorokuinolon yang paling banyak digunakan karena availabilitasnya yang baik dalam bentuk oral dan intravena. Siprofloksasin berguna dalam penggunaan infeksi *Pseudomonas* pada fibrosis kistik. Kadar serum yang dicapai efektif terhadap banyak infeksi sistem. Siprofloksasin juga berguna mengobati infeksi-infeksi yang disebabkan oleh bermacam-macam *enterobacteriaceae* dan bakteri Gram

negatif lainnya. Mekanisme kerja dari antibiotik ini memasuki sel dengan cara difusi pasif melalui porins pada membran luar bakteri. Secara intraselular, menghambat replikasi DNA bakteri dengan cara mengganggu kerja DNA girase (Kemenkes, 2011). Menurut CLSI tahun 2011 dikatakan bahwa siprofloksasin mempunyai diameter daya hambat untuk sensitif ≥ 21 mm, intermediate 16-20 mm dan resisten ≤ 15 mm.

e. Gentamisin

Gentamisin efektif terhadap bakteri Gram negatif maupun bakteri *coliform*, dan bakteri Gram negatif lainnya. Kombinasi efektif yaitu dengan Kabisilil dapat mengobati *pseudomonas*, *enterobacter* dan *klebsiella* (Kemenkes, 2011). Mekanisme kerja dari gentamisin yaitu menghambat sintesis protein melalui kerja di ribosom, sehingga tidak berpengaruh pada sintesis protein di dalam jaringan manusia (Hadi U, 2006). Menurut CLSI tahun 2011 dikatakan bahwa gentamisin mempunyai diameter daya hambat untuk sensitif ≥ 15 mm, intermediate 14-18 mm dan resisten ≤ 19 mm.

5. Penggunaan Antibiotik Pada Anak-Anak

Penggunaan antibiotik yang tidak tepat baik dalam hal indikasi, maupun cara pemberian akan merugikan penderita serta akan memudahkan terjadinya resistensi terhadap antibiotik dan dapat menimbulkan efek samping. Hal – hal yang perlu diperhatikan adalah dosis obat yang tepat bagi anak – anak, cara pemberian, indikasi, kepatuhan, jangka waktu yang tepat dan dengan memperhatikan keadaan patofisiologi pasien secara tepat, diharapkan dapat memperkecil efek samping yang akan terjadi.

Masa kanak-kanak menggambarkan suatu periode pertumbuhan dan perkembangan yang cepat. Penggunaan obat pada anak- anak tidaklah sama dengan orang dewasa, sehingga hanya terdapat sejumlah kecil obat yang telah diberi ijin untuk digunakan pada anak- anak, yang memiliki bentuk sediaan yang sesuai (Taketomo, 1999).

Penatalaksanaan diare akut pada anak adalah menjaga hidrasi yang adekuat dan keseimbangan elektrolit selama episode akut. Ini dilakukan dengan rehidrasi oral, yang harus dilakukan pada semua pasien, kecuali jika tidak dapat minum atau diare hebat membahayakan jiwa yang memerlukan hidrasi intravena. Idealnya, cairan rehidrasi oral harus terdiri dari 3,5 gram natrium klorida, 2,5 gram natrium bikarbonat, 1,5 gram kalium klorida, dan 20 gram glukosa per liter air. Cairan seperti itu tersedia secara komersial dalam paket yang mudah disiapkan dengan dicampur air.

F. Mekanisme Resistensi

Resistensi bakteri terhadap antibiotika pada dasarnya terjadi karena adanya mekanisme dari sel bakteri untuk merespon ancaman terhadap keberadaan antibiotik. Terdapat beberapa mekanisme resistensi bakteri terhadap antibiotik menurut Jawetz tahun 2001, antara lain:

- 1) Mengurangi permeabilitas, yaitu dengan mencegah antibiotik masuk ke dalam sel, dapat dilakukan dengan mengubah struktur membran.
- 2) Inaktivasi antibiotik, yaitu dengan memiliki enzim khusus yang akan memodifikasi antibiotik, sehingga antibiotik tidak berbahaya lagi bagi bakteri.
- 3) Mengubah tempat antibiotik menempel (berikatan), yaitu dengan mengubah tempat dimana biasanya antibiotik akan membentuk ikatan kimia lalu merusak bakteri. Mengubah *binding site* ini, antibiotik tidak bisa menempel dan tidak memiliki efek pada bakteri.
- 4) Mengubah jalur metabolisme, yaitu dengan mengganti atau tidak memakai lagi suatu bahan intermediate dalam reaksi metabolisme yang diganggu oleh antibiotik.
- 5) Memompa (efflux), yaitu dengan mengembangkan protein pump khusus pada membrannya untuk memompa antibiotik keluar dari sel.
- 6) Sifat resistensi bakteri terhadap obat antibiotika juga dapat terjadi resistensi kromosomal dan resistensi ekstra-kromosomal

G. Kerangka Teori

