

BAB 1

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang dan Identifikasi Masalah

Diare masih merupakan salah satu masalah kesehatan utama di Indonesia. Penyakit ini tidak dapat dianggap sepele dengan banyaknya kematian yang terjadi terutama pada bayi dan balita, serta seringnya menimbulkan kejadian luar biasa (KLB). Di Indonesia tahun 2018 terjadi 10 kali KLB diare di 8 propinsi dengan CFR 4,76% (Kemenkes RI, 2019). Diare merupakan penyebab kematian utama kedua pada balita di dunia, sekitar 760.000 anak balita setiap tahunnya meninggal karena diare (WHO, 2013). Diare membahayakan jiwa karena mengakibatkan tubuh kekurangan cairan dan 50-60% kematian pada kasus diare disebabkan oleh dehidrasi akibat hilangnya cairan dan elektrolit melalui tinja (Gunardi dkk., 2011).

Di negara berkembang, diare juga merupakan salah satu penyakit infeksi penyebab morbiditas dan mortalitas anak, sekitar 80 % mortalitas akibat diare terjadi pada 2 tahun pertama kehidupan (Yusuf, 2011). Di Indonesia, hasil riset kesehatan dasar tahun 2013 menemukan insiden diare tertinggi terjadi pada balita usia 12-23 bulan (7,6%), diikuti balita usia 0-11 bulan (5,5%). Sementara riset kesehatan dasar 2018 menemukan prevalensi diare tertinggi terjadi pada balita usia 1-4 tahun (12,8%) diikuti balita usia <1 tahun (10,6%)

Diare bisa disebabkan antara lain oleh infeksi bakteri patogen seperti *Escherichia coli*, *Shigella sp.*, *Salmonella sp.* (Zein dkk., 2004). Bakteri

merupakan mikroorganisme prokariotik yang bisa berdampak positif bagi kesehatan sebagai flora normal, namun dapat juga berdampak negatif jika menimbulkan penyakit atau bersifat patogen (Anil K & Chordia, 2017).

Epitel usus bertanggung jawab untuk menyerap nutrisi, seperti gula dan peptida, serta elektrolit dan air (Barret, 2006). Sebagian besar penyerapan air terjadi di usus kecil, dengan sisa penyerapan air terjadi di usus besar. Proses *absorpsi* dominan pada vili sedangkan proses sekresi dominan pada crypts. Untuk memfasilitasi penyerapan zat terlarut dan air, usus bergantung pada transporter yang memungkinkan pergerakan zat terlarut melalui membran sel. Dalam kondisi normal, berbagai transporter bekerja bersama untuk memberikan keseimbangan optimal antara penyerapan dan sekresi, dengan penyerapan mendominasi untuk mendapatkan kembali 8-9 L cairan yang digunakan setiap hari selama pencernaan dan *absorpsi* makanan pada manusia. Namun selama keadaan patologis, seperti infeksi dengan diare patogen, keseimbangan ini terganggu, dengan peningkatan sekresi, kehilangan *absorpsi*, atau terjadi keduanya. Meskipun usus memiliki kapasitas cadangan yang besar untuk *absorpsi*, pada akhirnya ketidakseimbangan ini dapat menyebabkan terjadinya diare (Das Soumita dkk., 2018).

EPEC merupakan salah satu patogen yang dapat menyebabkan lesi *attaching* dan *effacing* (A/E) pada sel usus setelah penempelan EPEC. Ciri dari patogen A/E adalah terletak pada tumpuannya di permukaan sel epitel inang dan menyebabkan kerusakan pada mikrofili usus. EPEC melekat dan

berkolonisasi pada epitel mukosa usus. Menimbulkan kerusakan pada epitel melalui pembentukan mikrokoloni yang ditunjukkan dengan pelekatan yang terlokalisasi (Moat *et al.* 2002).

Bakteri invasif pada saluran pencernaan sering menyebabkan inflamasi usus, sebaliknya virus, parasit, dan penyebab diare *toxin-mediated* jarang menyebabkan inflamasi. Oleh karena itu, identifikasi produk-produk inflamasi usus pada darah dapat dipakai untuk menentukan terapi diare, utamanya pemberian antibiotik. Adanya suatu keadaan infeksi dan akut dapat menimbulkan protein fase akut, yaitu berbagai protein yang kadarnya dalam darah meningkat pada fase akut salah satu contohnya adalah C-Reactive Protein (CRP). Batas CRP dalam serum meningkat dalam 4-6 jam pasca infeksi atau kerusakan jaringan dan meningkat setelah 1-3 hari. Perluasan dan lamanya CRP meningkat berkembang sesuai beratnya reaksi peradangan akut yang terjadi. Perbaikan dari reaksi inflamasi umumnya memerlukan waktu sekitar 2 minggu kembali normal dan waktu paruh dari CRP antara 4 – 7 jam.

Tujuan utama pengobatan diare adalah mencegah dehidrasi dan mengurangi durasi serta tingkat keparahan diare. Terapi yang direkomendasikan adalah rehidrasi oral karena cukup efektif meringankan dehidrasi, namun pada diare yang disebabkan oleh EPEC terapi rehidrasi oral (ORT) kurang responsif karena EPEC tidak hanya menghambat absorpsi elektrolit tetapi juga menghambat SGLT1, sehingga diperlukan terapi tambahan seperti pemberian mikronutrien, probiotik, antibiotik dan obat anti diare (Faure, 2013). Penanggulangan diare ini dapat dilakukan dengan obat

kimia sintetis maupun pengobatan herbal. Organisasi kesehatan dunia (WHO) memperkirakan 80% orang masih mengandalkan obat tradisional seperti jamu untuk mengobati beberapa penyakit (Ali EAA., 2012). Penggunaan obat tradisional di Indonesia pada hakekatnya merupakan bagian dari kebudayaan bangsa Indonesia, hal ini menuntut adanya pengembangan dan penelitian obat baru yang berasal dari tanaman. Keuntungan dari penggunaan obat tradisional adalah mudah didapatkan di sekitar kita dan secara empiris obat tradisional mampu menyembuhkan berbagai macam penyakit, namun khasiat dan kemampuannya belum terbukti secara klinis (Duryatmo, 2003).

Tumbuhan bidara merupakan obat tradisional yang sudah terbukti dapat menyembuhkan beberapa penyakit seperti gangguan pencernaan, kelemahan, keluhan hati, obesitas, masalah kemih, diabetes, infeksi kulit, hilang nafsu makan, diare, demam, insomnia, sebagai penenang dan kanker (Plastina, 2012; Gaur & Sharma, 2013). Di Saudi Arabia, tanaman ini telah digunakan untuk pengobatan berbagai penyakit seperti gangguan pencernaan, obesitas, keluhan hati, infeksi kulit, demam, diare, bronchitis, diabetes, anemia dan insomnia (Basuny, 2013). Di masyarakat NTT daun bidara digunakan untuk mengobati diare, muntah, pencahar, bisul, reumatic, asma dan demam (Fatmawati B dkk., 2018).

Bidara adalah sejenis pohon yang selalu hijau yang tumbuh liar di seluruh pulau Jawa dan Bali pada ketinggian dibawah 400 meter dari permukaan laut, termasuk pulau Madura dan Sumbawa (Nusa Tenggara Barat). Semua bagian tanaman bidara banyak digunakan dalam pengobatan tradisional (daun, buah,

biji, akar, dan batang) yang saat ini didukung oleh beberapa penelitian yang menemukan tanaman bidara mengandung alkaloid, glikosida, tanin, flavonoid, kuinon, saponin dan steroid/triterpenoid (Najafi, 2013; Kusriani H dkk., 2015; Haeria dkk., 2016). Kurniawan E dkk. (2019) menemukan bahwa ekstrak methanol batang bidara laut memiliki aktivitas antibakteri secara in vitro dan in vivo, penelitian Nurul HA (2016) juga menemukan bahwa ekstrak etanol daun bidara (*Ziziphus spina-christi L*) dapat menghambat beberapa bakteri uji diantaranya adalah *Eschericia coli*. Uji MIC (*minimum inhibitory concentration* atau kadar hambat minimum (KHM)) dan MBC (*minimum bactericidal concentration* atau kadar bunuh minimum, KBM) pada penelitian pendahuluan memperoleh hasil bahwa ekstrak etanol daun bidara menunjukkan aktivitas antibakteri terhadap *Eschericia coli*.

Tanaman bidara (*Ziziphus spina-christi L.*) memiliki kandungan fenolat dan flavonoid yang kaya akan manfaat. Dalam tubuh senyawa fenolat kaya akan manfaat biologis antara lain antioksidan, antiinflamasi, antimikroba, antifungi dan mencegah timbulnya tumor. Tanin pada daun bidara bisa digunakan untuk pengobatan simptomatis diare dengan tiga mekanisme (Scalbert, 1991) yaitu (1) interaksi tanin dengan protein bakteri dimana tanin dapat membentuk kompleks dengan enzim mikroba ataupun substrat, (2) mekanisme terhadap membran mikroba, dimana untuk mencapai membran, tanin harus melewati dinding sel bakteri. Dinding sel terbuat dari polisakarida dan protein yang berbeda yang memungkinkan bagian dari tanin masuk, (3) tanin mengkompleks ion metal. Kebanyakan tanin memiliki lebih dari dua

gug o-difenol pada molekulnya, yang dapat membentuk kelat dengan ion-ion metal seperti Cu dan Fe. Tanin mereduksi ketersediaan ion metal esensial untuk mikroorganisme. Flavonoid pada tanaman dilaporkan bekerja sebagai antiinflamasi dengan mekanisme (i) menghambat biosintesis prostanoid, (ii) menghambat pelepasan histamin, (iii) menghambat fosfodiesterases, (iv) menghambat protein kinase dan (v) aktivasi transkripsi.

Penelitian mengenai pengaruh daun bidara terhadap diare telah dilakukan sebelumnya. Andi A (2017) melakukan penelitian tentang efektifitas antidiare ekstrak etanol daun bidara (*Ziziphus mauritiana L*) pada mencit jantan dengan induksi oleum ricini menunjukkan bahwa pemberian ekstrak daun bidara dengan dosis 180 mg/kgBB memiliki aktifitas sebagai antidiare yang paling efektif. Penelitian lainnya terhadap manfaat daun bidara banyak dilakukan seperti pada kanker payudara (Raden AZP., 2017), Anti inflamasi (Kumar S dkk., 2004) serta efek bidara pada aorta (Godini A, dkk., 2009), namun pengaruh ekstrak daun bidara pada diare dan dalam melindungi kerusakan epitel mukosa usus akibat infeksi *Eschericia coli* belum diketahui.

Berdasarkan uraian tersebut, perlu dilakukan penelitian mengenai pengaruh pemberian ekstrak daun bidara terhadap diare dan gambaran histologi usus tikus yang diinfeksi *Eschericia coli* peroral dan untuk mengetahui efektifitas bahan yang digunakan dalam penelitian perlu diketahui kadar bahan aktif daun bidara yang digunakan pada penelitian ini dan pada uji pendahuluan terhadap daun bidara pada penelitian ini ditemukan kadar flavonoid $65,83 \pm 0,63$ mg/100g dan kadar tanin 0,179mg/g.

1.2 Kajian Masalah

Berdasarkan berbagai data dan fakta diatas, dapat ditarik beberapa hal terkait terjadinya diare yaitu 1) bakteri merupakan mikroorganisme prokariotik yang bisa berdampak positif bagi kesehatan sebagai flora normal, namun dapat juga berdampak negatif jika bersifat patogen karena bisa menimbulkan diare. 2) saat terjadi penempelan EPEC pada mukosa usus, maka mukosa akan teriritasi secara luas sehingga terjadi kerusakan epitel mukosa usus berupa perubahan struktur epitel mukosa. 3) bakteri patogen di usus mengaktifkan sitokin penyebab terjadinya inflamasi akut yang mengakibatkan meningkatnya kadar CRP. 4) daun bidara yang memiliki kandungan flavonoid dan tanin diduga dapat menghambat pertumbuhan EPEC sehingga diharapkan dapat berpengaruh pada kejadian diare, dapat mengurangi inflamasi yang berdampak pada kadar CRP serum dan dapat memperbaiki kerusakan epitel mukosa usus.

1.3 Rumusan Masalah

Berdasarkan kajian masalah di atas, maka rumusan masalah pada penelitian ini adalah sebagai berikut :

- 1.3.1 Apakah pemberian ekstrak daun bidara berpengaruh terhadap kejadian diare, kadar CRP dan gambaran histologi usus tikus putih galur *wistar* yang diinfeksi *Escherichia coli*?

- 1.3.2 Apakah terdapat pengaruh perbedaan dosis ekstrak daun bidara terhadap kejadian diare, kadar CRP dan gambaran histologi usus tikus putih galur *wistar* yang diinfeksi *Escherichia coli*?

1.4 Tujuan Penelitian

1.4.1 Tujuan Umum

Menganalisis pengaruh pemberian ekstrak daun bidara terhadap kejadian diare, kadar CRP dan gambaran histologi usus tikus yang diinfeksi *Escherichia coli*.

1.4.2 Tujuan Khusus

1. Menganalisis pengaruh pemberian ekstrak daun bidara terhadap kejadian diare, kadar CRP dan gambaran histologi mukosa usus tikus yang diinfeksi *E.coli*
2. Menganalisis pengaruh perbedaan dosis ekstrak daun bidara terhadap kejadian diare, kadar CRP dan gambaran histologi mukosa usus tikus tikus yang diinfeksi *E.coli*

1.5 Manfaat Penelitian

1.5.1 Manfaat Ilmiah

Hasil penelitian ini diharapkan bisa memberikan informasi ilmiah tentang manfaat daun bidara (*Ziziphus spina-christi L*) sebagai salah satu bahan pangan yang dapat membantu meringankan dampak kejadian diare dan memperbaiki gambaran histologi usus tikus saat

diare serta dapat digunakan sebagai dasar untuk dilakukannya penelitian lebih lanjut pada manusia.

1.5.2 Manfaat Klinis

Secara klinis ekstrak daun bidara yang dapat meringankan kejadian diare dan memperbaiki gambaran histologi usus, bisa menjadi alternatif sumber antibakteri dan antidiare alami pada saat diare akibat *Eschericia coli*.

1.5.3 Manfaat Sosial

Secara praktis, hasil penelitian ini diharapkan dapat membantu masyarakat dalam memanfaatkan bahan alam yang tumbuh disekitar yaitu daun bidara sebagai bahan antibakteri dan antidiare pada saat terjadi diare.