

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

2.1. Diare

2.1.1. Definisi Diare

Diare (*diarrheal disease*) berasal dari kata *diarroia* (bahasa Yunani) yang berarti mengalir terus. Diare adalah suatu keadaan kehilangan banyak cairan dan elektrolit melalui tinja, sehingga terjadi perubahan konsistensi tinja (lembek atau cair), hal ini disebabkan oleh hipersekresi ataupun gangguan absorpsi (mukosa rusak, area absorpsi yang berkurang, hiperosmolaritas dan lain-lain). Diagnosis kerja diare akut secara epidemiologik di masyarakat, berarti berak lembek cair sampai cair sebanyak ≥ 3 kali perhari. Kepustakaan lain mendefinisikan meningkatnya jumlah total feses dalam satu hari, umumnya ditandai dengan meningkatnya jumlah cairan dalam feses.¹²

Diare pada bayi dan anak, keadaan ini dapat diukur dengan jumlah feses yang lebih banyak dari 10 g/kgBB/24 jam atau melewati batas normal pada dewasa 200 g/24jam.^{9,10,11} Diare akut adalah diare yang terjadi secara mendadak yang terjadi pada bayi dan anak yang sebelumnya sehat berlangsung kurang dari 14 hari, sedangkan diare kronis adalah diare yang berlangsung terus menerus selama lebih dari 2 minggu. Beberapa penyebab diare antara lain infeksi (bakteri, virus, protozoa dan parasit), alergi, malabsorpsi, keracunan bahan makanan dan defisiensi imun.^{10,12} Menurut WHO definisi standart dari diare adalah keluarnya tinja cair ≥ 3 kali dalam

periode 24 jam. Diare secara umum terbagi atas tiga karakteristik yaitu: akut cair, persisten dan disentri. Diare cair akut adalah diare yang berlangsung secara tiba-tiba selama kurang dari 14 hari. Persisten diare apabila terjadi lebih dari 14 hari, yang secara umum diikuti kehilangan berat badan secara signifikan dan masalah nutrisi. Disentri adalah diare disertai darah yang dapat dilihat dalam fesesnya.¹³

Dasar semua diare adalah gangguan transportasi larutan usus; perpindahan air melalui membran usus berlangsung secara pasif dan hal ini ditentukan oleh aliran larutan secara aktif maupun pasif, terutama natrium, klorida dan glukosa.¹²

2.1.2. Etiologi

Penyebab diare berupa infeksi masih merupakan masalah yang cukup serius di negara berkembang, dan dapat berupa baik infeksi parenteral (infeksi jalan napas, saluran kencing dan infeksi sistemik) maupun infeksi enteral (bakteri, virus, jamur dan parasit). Sampai beberapa tahun yang lalu kuman-kuman patogen hanya dapat diidentifikasi 25% dari tinja penderita diare akut.¹⁰ Saat ini dengan menggunakan teknik yang baru, tenaga laboratorium yang berpengalaman dapat mengidentifikasi sekitar 75% kasus yang datang ke sarana kesehatan dan sekitar 50% kasus-kasus ringan di masyarakat.¹⁴

Epidemiologi patogen diare bervariasi sesuai dengan lokasi geografis. Anak-anak di negara sedang berkembang menjadi terinfeksi dengan

berbagai kelompok patogen bakteri dan parasit, sedang semua anak di negara maju serta negara sedang berkembang banyak yang terinfeksi oleh rotavirus.¹⁵ Suharyono (1985) mendapatkan enteropatogen di Bangsal Gastroenterologi Anak RSCM Jakarta, dengan prevalensi *rotavirus* 30,4%, *E.coli* patogen 45,9%, *E.coli* toksigenik 14,3%, *Salmonella* 22,2%, *Shigella* 1,2%, *Campylobacter* 5,8% dan *V.cholerae* 1,2%.¹⁰ Sedangkan Suheryati (2003) melaporkan prevalensi infeksi *rotavirus* pada penderita diare akut anak berusia 1-60 bulan yang datang berobat ke Puskesmas di wilayah kerja kota Bandung sebanyak 48,8%.¹⁶

2.1.3. Umur

Pengaruh usia tampak jelas pada manifestasi diare. Komplikasi lebih banyak terjadi pada umur di bawah 2 bulan secara bermakna, dan makin muda usia bayi makin lama kesembuhan klinik diarenya. Kerusakan mukosa usus yang menimbulkan diare dapat terjadi karena gangguan integritas mukosa usus yang banyak dipengaruhi dan dipertahankan oleh sistem imunologik intestinal serta regenerasi epitel usus yang pada masa bayi muda masih terbatas kemampuannya.^{17,18}

Penelitian yang dilakukan pada tahun 1982 mendapatkan penderita diare yang dirawat selama tahun 1981 di RS. Dr. Kariadi Semarang kejadian tertinggi pada golongan umur 6-12 bulan, dan peneliti lain mendapatkan kejadian tertinggi diare di RS. Karantina Jakarta 1980/1981 dari golongan umur 6-24 bulan. Survei yang dilakukan tahun 1990 di Kecamatan Beringin

kejadian tertinggi diare pada golongan umur 6-24 bulan. Keadaan tersebut terjadi sangat mungkin karena pada umur 6-24 bulan jumlah air susu ibu sudah mulai berkurang dan pemberian makanan sapih yang kurang nilai gizinya serta nilai kebersihannya.¹⁷

2.1.4. Nutrisi

Nutrisi merupakan faktor penting dalam tatalaksana diare pada anak, karena ada hubungan timbal balik antara nutrisi dan diare. Tatalaksana nutrisi diare dimulai dengan rehidrasi yang kemudian diteruskan dengan pemberian makanan. ASI menempati posisi strategis, karena ASI dapat terus diberikan sejak saat rehidrasi sampai sesudahnya.

Makanan yang diberikan untuk anak diare harus memenuhi syarat: mudah dicerna dan diabsorpsi, kandungan laktose rendah, mengandung vitamin dan mineral terutama seng serta memperhatikan pola makan setempat.¹⁹ Penelitian penggunaan makanan dengan bahan makanan lokal misalnya sereal, tempe, kacang dan sebagainya.

Penelitian yang dilakukan oleh Sudigbia (1986) didapatkan pemberian suplementasi tempe pada penderita diare anak umur 6-24 bulan, secara statistik berbeda secara bermakna ($p < 0.001$), dari lamanya diare dapat disimpulkan bahwa hari berhentinya diare pada kelompok yang mendapatkan suplementasi tempe adalah rata-rata 4.83 hari dibandingkan dengan kontrol (5.83 hari).¹⁰ Sudiana I.G.N (2005) melaporkan bahwa pemberian suplementasi seng dapat menurunkan kejadian, lama dan episode

diare pada anak usia 6-24 bulan.²⁰ Pada tahun 1985 telah diteliti oleh Haffjee IE dan Moosa A, yang mengganti glukosa dengan madu dalam cairan oralit, rata-rata waktu pemulihan dari pasien (usia 8 hari sampai 11 tahun) yang mendapat perlakuan mengalami penurunan yang signifikan.¹⁰

2.1.5. Status gizi

Serangan diare terjadi lebih sering dan lebih lama pada penderita malnutrisi, hal ini dipengaruhi oleh adanya perubahan-perubahan yang terjadi pada penderita malnutrisi berupa: perubahan sistem gastrointestinal dan perubahan sistem imunitas. Perubahan yang terjadi tersebut diduga mengakibatkan mukosa penderita malnutrisi sangat peka terhadap infeksi, namun konsep ini tidak seluruhnya diketahui benar, patogenesis yang terperinci tidak diketahui.¹⁷

Kelompok bayi yang mendapatkan air susu ibu lebih jarang menderita diare yang disebabkan karena infeksi, karena berkurangnya kontaminasi serta terdapatnya zat-zat anti infeksi yang terkandung di dalam air susu ibu. Gangguan gizi pada penderita diare dapat terjadi karena: masukan makanan yang berkurang, gangguan penyerapan makanan, katabolisme dan kehilangan langsung zat-zat nutrisi melalui diare.¹⁷

2.1.6. Mukosa usus pada penderita diare

Beberapa macam diare akut dapat terjadi kerusakan mukosa yang sering kali menimbulkan gangguan penyerapan makanan yang serius.

Keadaan ini mungkin diikuti oleh kerusakan mukosa usus sehingga bergantian akan menimbulkan kerusakan mukosa usus yang berlanjut, berupa pemendekkan jonjot usus (*vili intestinalis*) dan permukaan kripte yang menyebabkan berkurangnya permukaan mukosa usus. Gangguan penyerapan makanan dapat disebabkan oleh karena: (a) kerusakan permukaan epitel mukosa usus (*brush border*) sehingga timbul kekurangan enzim laktase, (b) tumbuhnya bakteri patogen yang berlebihan, yang akan menimbulkan proses fermentasi karbohidrat, dekonjugasi garam empedu.¹⁰

Keadaan ini dapat diikuti dengan gangguan berupa terjadinya deplesi enzim-enzim yang akan berhubungan dengan proses pencernaan makanan. Akibat lebih lanjut adalah timbulnya hidrolisis nutrien yang kurang tercerna sehingga dapat menimbulkan peningkatan hasil metabolit yang berupa substansi karbohidrat dan asam hidrolisatnya. Keadaan ini akan merubah ekologi kimiawi isi lumen usus, yang dapat menimbulkan keadaan bakteri tumbuh lampau, yang berarti merubah ekologi mikroba isi usus. Tumbuhnya bakteri patogen yang berlebihan akan memberikan kemungkinan terjadinya dekonjugasi garam empedu sehingga terjadi peningkatan jumlah asam empedu yang dapat memberikan timbulnya kerusakan mukosa usus lebih lanjut. Keadaan ini dapat pula disertai dengan gangguan mekanisme ketahanan lokal pada usus, baik yang disebabkan oleh kerusakan mukosa usus maupun perubahan ekologi isi usus.¹⁷

2.1.7. Pengelolaan diare akut cair

Menurut WHO kunci tindakan untuk mengobati diare meliputi:²¹

- a. **Rehidrasi:** dengan cairan intravena pada kasus dehidrasi berat atau shock dan / atau cairan garam rehidrasi oral (oralit) untuk kasus dehidrasi sedang atau tanpa dehidrasi. Oralit merupakan campuran dari air bersih, garam dan gula, yang dapat disiapkan dengan aman di rumah. Oralit diserap di usus kecil dan menggantikan air dan elektrolit hilang dalam kotoran.
- b. **Zinc suplemen:** suplementasi seng mengurangi durasi dari episode diare sebesar 25% dan dikaitkan dengan penurunan 30% volume tinja.
- c. **Makanan yang kaya nutrisi:** lingkaran setan malnutrisi dan diare dapat dipatahkan dengan terus memberikan makanan kaya gizi termasuk ASI selama diare, dengan memberikan makanan bergizi, termasuk melanjutkan pemberian ASI eksklusif selama enam bulan pertama kehidupan ketika anak sudah tidak diare.
- d. Konsultasikan ke petugas kesehatan jika ada tanda-tanda dehidrasi.

Tabel 2. Perbandingan kandungan oralit formula baru, lama dan oralit 200

Kandungan		Oralit formula lama WHO/UNICEF 1978	Oralit formula baru WHO/UNICEF 2004	Oralit 200 [®]
NaCl	(g)	3,5	2,6	0,52
NaHCO ₃	(g)	2,5	2,9	0,58
KCl	(g)	1,5	1,5	0,30
Glukosa	(g)	20	13,5	2,7
Na ⁺	(mEq/l)	90	75	
K ⁺	(mEq/l)	30	20	
HCO ₃ ⁻	(mEq/l)	30	10	
Cl ⁻	(mEq/l)	80	65	
Glukosa	(mmo l/l)	111	75	
Osmolaritas	(mOs m/l)	331	245	
Volume		1 liter	1 liter	200 cc

Terapi cairan untuk penderita diare akut dengan dehidrasi ringan sedang yang menjalani rawat inap adalah dengan memberikan terapi melalui jalur infus dengan cairan ringer laktat 70 ml/kgBB selama maksimal 5 jam dan oralit 200[®] (setara dengan oralit WHO formula baru) *ad libitum* dengan pemantauan tanda-tanda dehidrasi setiap jam, bila anak sudah mengalami rehidrasi yang ditandai dengan menghilangnya minimal dua tanda berikut: gelisah, mata cowong, kehausan atau sangat haus, turgor kulit > 2 detik, jumlah cairan melalui jalur intravena dikurangi menjadi 3 cc/kgBB/jam dan oralit 200[®] diberikan *ad libitum*.

Tabel 3. Kandungan ringer laktat

Kandungan		Ringer Laktat
NaCl	(g)	0,600
NaHCO ₃	(g)	0,312
KCl	(g)	0,040
Glukosa	(g)	0,027
Air sampai	(ml)	100
Na ⁺	(mmo l/l)	131
K ⁺	(mmo l/l)	5
HCO ₃ ⁻	(mmo l/l)	29
Cl ⁻	(mmo l/l)	111
Osmolaritas	(mOs m/l)	278

WHO dan UKK Gastro-Hepatologi IDAI telah merekomendasikan pemberian suplementasi zinc pada penderita diare selama 10-14 hari berturut-turut terbukti mengurangi lama dan beratnya diare, mencegah berulangnya diare selama 2-3 bulan.²² Subyek penelitian merupakan pasien rawat inap kelas-3 yang sebagian besar pembiayaannya melalui jaring sosial dan suplementasi zinc belum masuk dalam daftar formularium rumah sakit, maka suplementasi zinc tidak termasuk dalam terapi standar rumah sakit. Pemberian oralit WHO formula baru di berikan pada bangsal perawatan Gastroenterologi anak karena formula oralit ini tersedia dalam formularium rumah sakit.

2.1.8. Mikroflora usus

Tubuh manusia diperkirakan terdiri dari 10^{13} (10.000 bilion) sel, sedangkan jumlah mikroba dalam saluran cerna sebanyak 10 kali lipatnya (10^{14}) yang terdiri dari lebih dari 400 spesies. Mikroba yang banyak dalam saluran cerna tidak selalu diartikan negatif, diduga banyak pengaruh positif yang belum diketahui secara pasti. Isi usus perinatal sudah mengandung mikroba dan meningkat secara drastis seiring dengan umur anak dan masuknya makanan cair, dalam periode penyapihan terjadi kontaminasi dan penyebab meningkatnya jumlah mikroba secara bermakna. Macam mikroba terjadi pergeseran dari pengaruh acidophyllus (karena pengaruh air susu ibu) menjadi bakteroides dominan. Keadaan ini sesuai dengan amatan bahwa

periode umur penyapihan kejadian diare pada anak mencapai puncaknya pada umur 6-11 bulan.²³

Kejadian diare selain dipengaruhi oleh ketahanan mukosa usus juga sangat dipengaruhi oleh peran mikroflora isi usus, bahkan dapat pula sebagai reaksi lebih lanjut dari kejadian diare yang terjadi sebelumnya. *Dysbiosis intestinalis* adalah ketidakseimbangan mikroflora usus yang pada umumnya juga disertai dengan aktivitas flora usus yang merugikan, keadaan ini dapat terjadi pada diare, konstipasi, gastritis dan alergi. Perubahan keseimbangan flora usus (*dysbiosis*) sangat dipengaruhi oleh lingkungan, sebagai hasil kumulatif karena iklim, diet, mikroorganisme, stress dan obat-obatan medis. Sedangkan intestinal flora dapat mempengaruhi sistem imun pada infeksi, alergi dan penuaan fungsi gastrointestinal untuk absorpsi makanan dan obat-obatan.²³

2.1.9. Overgrowth bakteri

Malabsorpsi makanan akan menyebabkan timbunan intrainestinal, sehingga memberi kesempatan mikroba tumbuh secara maksimal sehingga terjadi pertumbuhan bakteri patogen secara berlebihan. Akibat pertumbuhan bakteri tersebut akan membentuk koloni dan melekat pada mukosa usus sehingga mengganggu permukaan mukosa dan menimbulkan kerusakan mukosa serta mengganggu fungsi enterosit. Dalam keadaan seperti ini tidaklah cukup eradikasi dengan antibiotik saja, tetapi yang tidak kalah pentingnya adalah mengeliminasi dampak melimpahnya nutrisi yang tidak

dicerna. Gangguan ekologi intrainestinal mungkin akan disertai dengan tumbuhnya jamur (monilia dan candida) yang disertai dengan kerusakan mukosa usus. Kerusakan tadi akan diikuti pula berkurangnya ketahanan mekanik (*tight junction*, mikro vili dan peristaltik), kimiawi (sIgA, lysozim, laktoferin dan glyocalyx) dan seluler (makrofag). Populasi bakteri baik komensal maupun patogen disertai dengan penurunan ketahanan lokal mukosa usus maka mudah terjadi masuknya mikroba ke dalam sublamina propria dan mengikuti aliran darah sehingga akan menimbulkan sepsis.²³

2.2. Madu

2.2.1. Komposisi dan produksi madu

Madu yang diproduksi lebah berasal dari nektar tanaman, dari sekresi tanaman dan dari ekskresi tanaman (*“honeydew”*). *The Food Standards Code* mendefinisikan madu sebagai “eksudasi tanaman berupa nektar dan gula yang dikumpulkan, dimodifikasi dan di simpan oleh lebah penghasil madu”. Farmakope Inggris (1993) mendefinisikan madu murni sebagai “hasil purifikasi madu yang berasal dari sarang lebah, *Apis mellifera*, atau spesies *Apis* lainnya.²⁴ Rasa manis madu lebih manis dibandingkan dengan gula (sakarosa) disebabkan adanya kandungan fruktosa (gula buah), glukosa, dan sakarosa.⁶

Tabel 4. Kandungan madu secara umum

Komponen	Rata-rata (%)
<i>Moisture</i>	17,2
Fruktose	38,19
Glukose	31,28
Sucrose	1,31
Disakarida (maltosa)	7,31
Asam glukonat	0,43
Glukonolakton	0,14
<i>Ash</i>	0,169
Nitrogen	0,041

Sumber: Jeffry AE.⁵

Komposisi kimiawi madu sangat bervariasi tergantung pada sumber tanaman, musim, dan metode produksi. Situasi penyimpanan juga dapat mempengaruhi komposisi akhir madu, karena kandungan disakarida akan meningkat seiring dengan waktu, namun kandungan utamanya adalah sama pada setiap madu. Secara keseluruhan komposisi madu dapat dilihat pada tabel 5.

Tabel 5. Perbedaan kandungan madu dibanding gula.

ZAT GIZI	MADU	GULA
Energi (Kkalori)	304	385
Protein (g)	0,3	0
Karbohidrat (g)	82,3	99,5
Serat (g)	0,1	0
Vitamin:		
Vitamin B ₆ (mg)	0,02	0
Vitamin C (mg)	1,0	0
Riboflavin (mg)	0,04	0
Niasin (mg)	0,3	0
Pantotenat (mg)	0,2	0
Asam folat (mg)	3,0	0
Mineral:		
Kalsium (mg)	5,0	0
Fosfor (mg)	6,0	0
Natrium (mg)	5,0	1,0
Kalium (mg)	51,0	0
Magnesium (mg)	3,0	0
Fe (mg)	0,5	0
Zn (mg)	0,1	0
Copper (mg)	0,2	0

Sumber: *Food and Nutrition Encyclopedia (1994)*²⁵

2.2.2. Aktivitas antimikroba madu

A. Mekanisme aksi

A.1. Osmolaritas

Banyak penelitian menyebutkan bahwa madu mempunyai efek antimikroba, aktivitas antimikroba tersebut akibat osmolaritas, kandungan hidrogen peroksida serta bahan-bahan lainnya. Rendahnya aktivitas air dalam madu yang berkisar 0,52-0,62 akan menghambat pertumbuhan sebagian besar bakteri, dan beberapa jenis ragi dan jamur.^{6,26} Ketika madu diberikan secara topikal pada luka, maka daya osmosis madu akan menyerap air dari luka sehingga membantu mengeringkan jaringan yang terinfeksi serta mengurangi pertumbuhan bakteri.²⁷ *Staphylococcus aureus* merupakan salah satu bakteri yang tahan terhadap aktivitas air yang rendah, dalam pengamatan didapatkan bahwa bakteri ini masih dapat tumbuh pada aktivitas air sebesar 0,86. Bakteri ini masih dapat tumbuh dalam kulit terinfeksi yang diobati dengan konsentrat larutan gula murni, tetapi bakteri ini sensitif terhadap komponen antimikroba lainnya yang terdapat dalam madu dengan besar aktivitas air yang sama.²⁸ Aktivitas antimikroba madu tidak hanya disebabkan oleh rendahnya aktivitas air, beberapa penelitian telah membandingkan antara sirup gula dengan aktivitas air serupa dengan madu dan didapatkan bahwa sirup gula tersebut kurang efektif dalam menghambat pertumbuhan mikroba secara *in vitro* dibandingkan dengan madu.²⁴

A.2. Tingkat keasaman

Madu mempunyai pH sedikit rendah, yaitu antara 3,2 sampai 4,5. Asam glukonik dalam madu dibentuk oleh enzim glukosa oksidase yang disekresikan oleh lebah, enzim tersebut mengkatalisis proses oksidasi glukosa menjadi asam glukonik. pH yang rendah sendiri sudah mampu menghambat pertumbuhan berbagai bakteri patogen, terutama pada pemakaian topical. Pada pemakaian per oral, efek pH yang rendah dalam madu akan hilang karena mengalami perubahan tingkat keasaman di dalam lambung dan lumen usus.²⁸

A.3. Hydrogen peroksida

Tahun 1963 White, Hubers & Schepartz mengidentifikasi hydrogen peroksida sebagai sumber aktivitas antimikroba utama dalam madu. Selain menghasilkan asam glukonik, penguraian glukosa oleh enzim glukosa oksidase juga menghasilkan hydrogen peroksida. Aktivitas glukosa oksidase akan meningkat jika madu dilarutkan dalam air.⁶

Berikut adalah rumus reaksi kimia terbentuknya hidrogen peroksida.⁶



Hidrogen peroksida yang dihasilkan dari hasil reaksi tersebut di atas akan sangat rendah sekitar 1-2 mmol/liter madu.^{6,29} Sementara pemakaian dalam bidang medis konsentrasi hidrogen peroksida berkisar 3% berat per volume.⁶ Madu apabila tidak dilarutkan dalam air, maka asam glukonik yang dihasilkan akan menurunkan pH sampai pada titik dimana aktivitas

enzim akan terhambat, sehingga produksi hydrogen peroksida selanjutnya juga terhambat. Panas yang berlebihan juga dapat menurunkan aktivitas glukosa oksidase.²⁴

A.4. Aktivitas antimikroba madu dibandingkan dengan antibiotik

Penelitian lain telah membandingkan aktivitas antimikroba pada madu yang berasal dari sejumlah lebah Sundaese dibandingkan dengan lima buah antibiotik (30 µg/mL), yaitu ampisilin, sefradin, kloramfenikol, gentamicin dan oksitetrasiklin. Madu yang tidak dilarutkan (0,2 mL) diuji dengan patogen *Bacillus subtilis*, *S. aureus*, *E. coli*, *Klebsiella aerogenes* dan *Pseudomonas aeruginosa*. Madu yang diuji dapat menghambat pertumbuhan semua bakteri tersebut, tetapi gentamicin merupakan satu-satunya antibiotik yang mampu menghambat *P. aeruginosa* secara efektif.³⁰

Para peneliti telah melakukan penelitian secara in vitro dan mendapatkan bahwa jamur juga sensitif terhadap madu. Para peneliti tersebut mencari konsentrasi madu manuka (madu yang berasal dari tanaman di Selandia Baru) dan madu lainnya yang dapat menghambat pertumbuhan jamur-jamur penyebab tinea dalam media agar. Madu non-manuka memerlukan konsentrasi sebesar 5-20% v/v untuk menghambat pertumbuhan jamur disekitar sumur pada media pembiakan. Sedangkan madu manuka memerlukan konsentrasi sebesar 10-50% untuk menghambat pertumbuhan jamur, konsentrasi ini secara umum lebih tinggi dibandingkan konsentrasi yang diperlukan untuk menghambat pertumbuhan bakteri.

Jamur cenderung lebih tahan terhadap aktivitas air yang rendah dalam madu dibandingkan dengan sebagian besar bakteri.³¹

Berdasarkan hasil penelitian seorang peneliti dari Departement of Biochemistry Faculty of Medicine Universiti of Malaya di Kuala Lumpur, paling tidak ada empat faktor yang bertanggung jawab terhadap aktivitas antibakteri pada madu. Pertama, kadar gula madu yang tinggi akan menghambat pertumbuhan bakteri sehingga bakteri tersebut tidak dapat hidup dan berkembang. Kedua, tingkat keasaman madu yang tinggi (pH 3.65) akan mengurangi pertumbuhan dan daya hidupnya sehingga bakteri tersebut merana atau mati. Ketiga, adanya senyawa radikal hidrogen peroksida yang bersifat dapat membunuh mikroorganisme patogen. Dan faktor keempat, adanya senyawa organik yang bersifat antibakteri. Senyawa organik tersebut tipenya bermacam-macam, yang telah teridentifikasi antara lain seperti *polyphenol*, flavonoid, dan glikosida.²⁵

2.2.3. Madu dan ulkus gaster

Penelitian yang menggunakan hewan percobaan yang memberikan madu secara oral dapat mempercepat penyembuhan ulkus gaster yang di induksi oleh indometasin pada tikus. Efek madu yang diberikan dua kali per hari sebanyak 312 mg/kg setara dengan sukralfat (500 mg/kg) yang diberikan dengan frekuensi sama dalam penyembuhan ulkus gaster, dan kedua terapi diatas lebih efektif dibandingkan tidak diterapi sama sekali. Dosis sukralfat yang digunakan dalam penelitian ini jauh melebihi dosis

yang direkomendasikan pada manusia. Masing-masing kelompok dalam penelitian ini terdiri dari 40 ekor tikus. Efek penyembuhan madu dinilai dalam hal derajat lesi, beratnya diare serta penurunan berat badan. Peneliti berspekulasi bahwa efek penyembuhan madu dalam penelitian ini berasal dari lima faktor, yaitu viskositasnya sehingga madu dapat melindungi semua area luka yang terkena; sifat higroskopis madu sehingga dapat menyerap cairan edema, menyokong pembentukan jaringan granulasi, aktivitas antibakteri, dan adanya enzim seperti katalase.³²

2.2.4. Madu sebagai prebiotik

Prebiotik adalah *nondigestible food ingredient* yang mempunyai pengaruh baik terhadap *host* dengan memicu aktivitas, pertumbuhan yang selektif, atau keduanya terhadap satu jenis atau lebih bakteri penghuni kolon, pada umumnya adalah karbohidrat yang tidak dicerna dan tidak diserap biasanya dalam bentuk oligosaccharide (oligofructose) dan *dietary fiber* (inulin).³³ Definisi probiotik, yang berlaku secara ilmiah dikemukakan oleh Fuller dan Gibson yaitu bakteri hidup yang diberikan sebagai suplemen makanan yang mempunyai pengaruh menguntungkan pada kesehatan baik pada manusia dan binatang, dengan memperbaiki keseimbangan mikroflora intestinal.³³

Suatu penelitian yang membandingkan tingkat pertumbuhan *Bifidobacterium spp.* (*B.Longum*, *B.adolescentis*, *B.breve*, *B.bifidum*, dan *B.infantis*) yang merupakan flora normal pada saluran cerna manusia.

Bifidobacterium spp. yang dikultur dengan memberikan madu yang berasal dari tanaman cengkeh mengalami pertumbuhan yang sama dibandingkan dengan media yang mengandung *fructooligosaccharide* (FOS), *galactooligosaccharide* (GOS), atau *inulin*, namun jika dibandingkan dengan media kontrol pertumbuhan yang dihasilkan menunjukkan perbedaan yang signifikan ($P < 0.05$).⁸

Populasi yang tinggi dari bakteri yang menguntungkan akan menghambat pertumbuhan bakteri patogen secara kompetitif dengan cara menduduki reseptor dan kompetisi memperebutkan ruang, dan nutrisi. Mekanisme kerja probiotik untuk menghambat pertumbuhan bakteri patogen dalam mukosa usus belum sepenuhnya jelas tetapi beberapa laporan menunjukkan dengan cara kompetisi untuk mengadakan perlekatan dengan enterosit (sel epitel mukosa). Enterosit yang telah jenuh dengan bakteri probiotik tidak dapat lagi mengadakan perlekatan dengan bakteri yang lain. Jadi dengan adanya bakteri probiotik di dalam mukosa usus dapat mencegah kolonisasi oleh bakteri patogen misalnya *E.coli* dan *Salmonella* sehingga dapat mengurangi atau menghambat adhesi bakteri patogen tersebut.^{34, 35}

Berbeda dengan strain *Lactobacillus*, bakteri probiotik jenis *Bifidobacteria subspecies pennsylvanicum* adalah Gram-positif, nonmotil, anaerob yang merupakan penghuni normal usus manusia dan mempunyai kemampuan perlekatan yang kuat terhadap epitel kolon melalui komponen *lipoteichoic acid* (LTA) yang dimilikinya. Perlekatan tersebut bersifat spesifik, reversibel, konsentrasi sel dan tergantung waktu. Dalam satu epitel

saja terdapat banyak sekali reseptor untuk LTA yang dapat mencapai jumlah 8.3×10^8 .³⁴

Beberapa terminologi kesehatan, *bifidobacteria* dipercaya sebagai organisme yang jumlahnya cukup signifikan di dalam usus manusia, yang merupakan komponen utama dalam hal mencegah (bersifat barrier) terhadap infeksi. *bifidobacteria* sebagai agen antimikrobiologi “broad spectrum” yang secara aktif melawan organisme Gram-positif dan negatif. Sedangkan *lactobacilli* jumlahnya lebih rendah di dalam usus (kolon) manusia dibandingkan *bifidobacteria*. Probiotik *Bifidobacteria* mempunyai kemampuan melekat pada enterosit mukosa usus bayi meskipun bayi prematur sehingga dapat menghambat kolonisasi sejumlah bakteri penyebab diare (*diarrheagenic bacteriae*), misal *E.coli 0157*, *Salmonella typhymurium* dan virus (*murine dan rhesus rotavirus*), baik secara *in vitro* maupun *in vivo*. Penghambatan kolonisasi tersebut akan mencegah terjadinya bakterial translocation (penyebaran bakteri) ke dalam limfonodi mesentrium (MLN) sehingga penyebaran ke sistemik dapat dicegah.^{34,35}

2.2.5. Madu sebagai pengganti gula dalam oralit

Penelitian yang dilakukan oleh I. Sudigbia (1986), yang membandingkan antara oralit WHO dengan oralit madu didapatkan perbedaan yang bermakna dalam hal akseptabilitas diantara keduanya ($P < 0.01$), hal ini dimungkinkan oleh karena rasa oralit madu yang lebih enak

dibanding oralit WHO.³⁶ Sedangkan untuk lamanya diare tidak dimasukkan dalam penilaian pada penelitian ini.

Uji klinis dari pengobatan dengan madu pada anak-anak yang menderita gastroenteritis telah dilaporkan oleh Haffjee dan Moosa, mereka mendapatkan dengan mengganti glukosa (111 mmol/l) yang terkandung di dalam cairan rehidrasi oral yang mengandung elektrolit standart seperti yang direkomendasikan WHO/UNICEF, rata-rata waktu pemulihan dari pasien (usia 8 hari sampai 11 tahun) mengalami penurunan yang signifikan.^{5,7}

2.2.6. Dosis pemberian madu

Penelitian oleh seorang peneliti pada Pusat Penelitian dan Pengembangan Gizi di Bogor pada tahun 2000 dengan obyek penelitian balita, memberikan sebanyak 20 gram setiap hari. Sedangkan menurut Muhilal, 2-3 sendok makan madu 2x sehari sudah cukup memadai untuk kesehatan tubuh. Namun untuk penyembuhan atau pengobatan, madu lebih baik dikonsumsi dalam bentuk larutan dalam air karena akan memudahkan penyerapannya di dalam tubuh. Madu tersebut sebaiknya dikonsumsi dua jam sebelum makan atau tiga jam sesudah makan, penulis tidak menjelaskan alasan waktu pemberiannya.²⁵

2.2.7. Indek glikemik madu

Indek glisemik adalah pengukuran kecepatan penyerapan karbohidrat serta kemampuan karbohidrat untuk menaikkan konsentrasi glukosa darah

dalam waktu tertentu, kadar glukosa sebagai respons dari makanan utama lebih ditentukan oleh kandungan karbohidrat. Indeks glikemik dapat pula didefinisikan sebagai respon glukosa darah terhadap makanan yang mengandung karbohidrat dalam takaran dan waktu tertentu.^{6,37} Pertama kali diperkenalkan oleh Dr. David Jenkins (1981) professor nutrisi dari Universitas Toronto. Awalnya, GI dimaksudkan hanya sebagai panduan makan bagi para penderita diabetes mellitus (DM) baik tipe 1, tipe 2 tetapi juga DM pada kehamilan/gestasional, kegemukan.⁶ Pada tabel 6 diuraikan beberapa tingkatan nilai indeks glikemik beserta contoh dietnya.

Tabel 6. Penggolongan nilai indeks glikemik

Rentang nilai GI	Golongan	Contoh
< 55	Rendah	Apel, pisang, mangga, jeruk, ceriping, jagung, bayam, kubis, brokoli, madu
56-69	Sedang	Melon, buah kiwi, pepaya, es krim reguler, gula meja / sukrosa
>70	Tinggi	Labu, kentang, semangka, beras wangi / <i>jasmine rice</i>

Sumber: Puspitasari I.⁶

Pada tabel 7. berikut dapat dilihat perbandingan nilai indeks glikemik pada berbagai jenis gula.

Tabel 7. Nilai indeks glikemik golongan gula

Jenis gula	Nilai GI
Xylitol	8
Fruktosa	19
Laktosa	46
Madu	55
Sukrosa / gula meja	68
Glukosa	100

Sumber: Puspitasari I.⁶

Indek glikemik yang terkandung dalam berbagai jenis madu dapat diterangkan pada tabel 8 berikut.

Tabel 8. Nilai indek glike mik pada beberapa jenis madu

Jenis madu	Negara asal produksi	Nilai GI
Locust	Rumania	32
Yellow box	Australia	35
Stringy bark	Australia	44
Red gum	Australia	46
Iron bark	Australia	48
Yapuga	Australia	52
Capilano	Australia	58
Commercial blend	Australia	72
Honey	Kanada	87

Sumber: Puspitasari I.⁶

Berbagai jenis madu ternyata memiliki nilai indek glikemik yang berbeda, kemungkinan besar disebabkan oleh faktor-faktor yang mempengaruhi nilai indek glikemik suatu bahan. Dalam kaitannya dengan madu, kemungkinan besar faktor kekentalan dan keasaman madu sangat mempengaruhi tinggi rendahnya nilai indek glikemik. Sayangnya, di Indonesia yang memiliki berbagai jenis madu, belum ada penelitian tentang nilai indek glikemik.⁶

2.2.8. Botulisme pada bayi

Botulisme pada bayi merupakan penyakit parolitik dan kasus keracunan makanan yang jarang ditemukan tetapi sangat serius yang disebabkan oleh mikroorganisme *Clostridium botulinum*, melalui tertelannya spora yang akan tumbuh dan berkembangnya serta menghasilkan toksin dalam usus besar bayi kurang dari 1 tahun. Spora *C.*

botulinum banyak ditemukan di alam bebas, dapat ditemukan di tanah, debu, udara dan produk-produk pertanian. Anak-anak dan orang dewasa dengan mikroflora usus normal dapat menelan spora *C. botulinum* tanpa timbul gejala. Keracunan botulinum sering terjadi pada bayi usia kurang dari 12 bulan, dimana 95% kasus ditemukan pada bayi usia kurang dari 6 bulan karena bayi akan rentan terhadap kuman *C.botulinum* sampai mikroflora normal dalam ususnya berkembang.

Madu dapat tercemar spora *Clostridium*, yang dicurigai terbawa oleh lebah madu saat mengumpulkan sari tanaman di alam bebas. Beberapa varian dari *C.botulinum* dapat menghasilkan 9 jenis toksin, 5 diantaranya dapat bermanifestasi secara klinis. Pengujian kandungan racun botulinum pada madu dapat dilakukan dengan menggunakan metode *Polymerase Chain Reaction* (PCR).^{6,38} Rekomendasi untuk pencegahan utama keracunan botulisme pada bayi adalah menghindari pemberian madu sampai usia 12 bulan.^{6,39} Badan Madu Nasional (The National Honey Board) dan organisasi kesehatan lainnya merekomendasikan agar tidak memberikan madu pada bayi usia kurang dari satu tahun.⁴⁰

2.2.9. Aspek biomedik madu

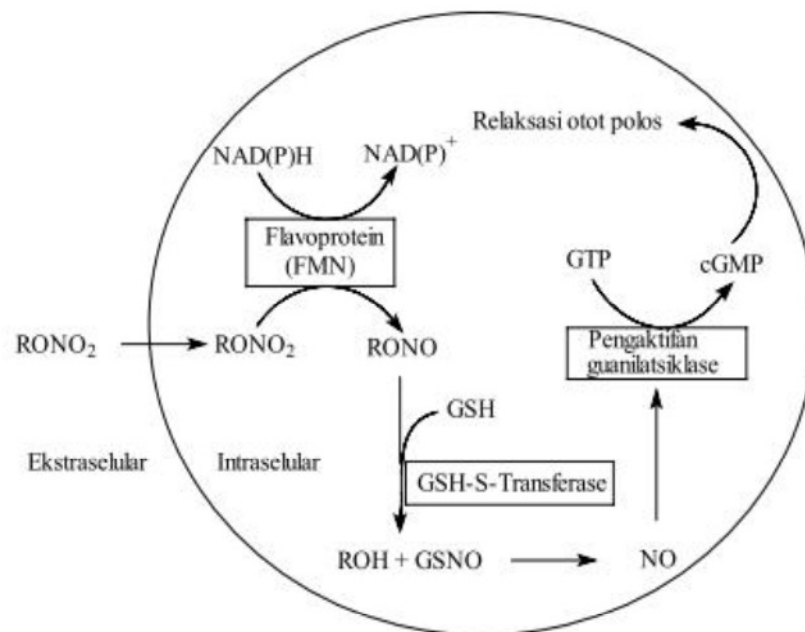
Madu telah menjadi fokus perhatian sebagai pengobatan preventif untuk pengobatan luka; luka bakar atau ulkus kulit yang menjalani kemoterapi konvensional. Madu telah digunakan pula untuk meringankan

rasa sakit yang terkait dengan penyakit gastrointestinal (dispepsia dan tukak lambung) yang bekerja pada aktivitas antiinflamasi dan antibakteri.

Studi yang dilakukan pada hewan percobaan tentang efek *gastroprotective* diet nitrat menunjukkan peran yang menguntungkan dari metabolit nitric oxide (NO) intragastrik terhadap efek pembentukan lesi pada lambung akibat obat antiinflamasi non steroid (NSAID).⁴¹ Pembentukan NO intragastrik berhubungan dengan keterlibatan mikroflora rongga mulut, hal ini dibuktikan pada sebuah penelitian efek penurunan kadar NO intragastrik akibat pemakaian antiseptik rongga mulut.⁴²

Penelitian kandungan NO_2^- , NO_3^- dan NO dalam madu telah dipublikasikan pada April 2010, menganalisa 54 sampel madu dari sumber tanaman yang berbeda dengan tehnik pengumpulan sampel secara acak sejak tahun 2008-2009. Hasil penelitian ini dengan jelas menunjukkan bahwa madu dari beberapa sumber tanaman mengandung NO.⁴² Ditinjau dari sudut pandang biologis, hasil penelitian memberikan bukti kuat bahwa madu dari jenis tanaman tertentu memiliki kandungan NO_3^- cukup tinggi, setelah mengalami suatu proses di rongga mulut dengan keterlibatan mikroflora normal dan saliva dapat dikonversi ke NO intragastrik, sehingga dapat menjelaskan efek pencegahan madu melawan lesi terutama dalam lambung. Asupan makanan yang dipilih dari makanan fungsional kaya NO_3^- sebagai cara mengatasi luka lambung yang diinduksi oleh NSAIDs untuk terapi jangka panjang.⁴²

Gambar 8 menunjukkan rangkaian proses pembentukan NO di dalam intra sel, reaksi tersebut dapat menyebabkan terjadinya relaksasi otot polos dan vasodilator.



Gambar 1. Reaksi reduksi nitrat organik menjadi nitric oxide.
 Sumber: Kartasmita.⁴³

Keterangan gambar:

1. Nitrat organik yang berada dalam aliran darah akan berdifusi ke dalam sel-sel otot polos pembuluh darah.
2. Nitrat organik direduksi oleh flavoprotein menjadi nitrit organik.
3. Organik nitrit dan GSH (gluthation) endogen, dikatalisis oleh GSH-S-tranferase, bereaksi membentuk glutanitrosotiol (GSNO) yang melalui mekanisme reaksi tertentu akhirnya akan melepaskan NO.

Setelah NO berdifusi ke dalam sel-sel otot polos berikatan dengan gugus heme dari guanilat siklase terlarut. Selanjutnya enzim guanilat

siklase yang telah aktif akan mengkatalisis pembentukan guanosin monofosfat siklik (cGMP) dari guanositrifosfat (GTP).⁴³ Peningkatan konsentrasi cGMP akan mengaktifkan pompa kalsium untuk mengeluarkan kalsium intra sel sehingga terjadi penurunan konsentrasi kalsium intra sel dan terjadi dilatasi pembuluh darah. Disamping itu, peningkatan konsentrasi cGMP juga akan mengaktifkan protein kinase sehingga mampu mengkatalisis fosforilasi protein tertentu dan mendefosforilasi rantai miosin ringan, kedua reaksi tersebut juga menyebabkan relaksasi otot polos.⁴³

2.2.10. Peranan nitric oxide dalam proses fisiologis

Nitric Oxide (NO) merupakan radikal bebas berwujud gas dan labil. Nitric oxide secara endogen disintesis melalui reaksi redoks pengubahan asam amino L-arginin menjadi L-sitruilin yang dikatalisis oleh enzim NO sintase (NOS). Nitric Oxide sintase I (NOS I) disebut juga *neuronal constitutive NOS* (ncNOS), NOS III disebut juga *endothelial constitutive NOS* (ecNOS), masing-masing enzim tersebut mengkatalisis pembentukan NO di dalam sel-sel saraf dan endotel serta selalu ada di dalam kedua jenis sel tersebut, sehingga merupakan enzim konstitutif. Kedua enzim tersebut dapat diaktifkan secara kimiawi, misalnya melalui stimulasi oleh trombin, adenosin-5-trifosfat dan histamin, NOS II atau *inducible NOS* (iNOS) merupakan enzim yang dibentuk bila ada stimulasi eksogen, ekspresi genetik enzim iNOS ditemukan antara lain pada sel-sel

makrofag, otot polos, berbagai tumor, endotel, sel-sel yang memproduksi insulin dan fibroblas.⁴³

Hasil penelitian yang melaporkan senyawa yang memiliki kerja vasodilator kuat misalnya asetil kolin tidak mampu mendilatasi preperat pembuluh darah bila sel-sel endotel preperat pembuluh darah tersebut sebelumnya dihilangkan secara mekanis, dengan demikian kerja senyawa vasodilator tidak langsung merelaksasi otot polos pembuluh darah melainkan menstimulasi lapisan sel endotel untuk melepaskan senyawa lain yang disebut *Endothelium Derived Relaxing Factor* (EDRF) yang bekerja sebagai vasodilator, kelompok peneliti lain berhasil membuktikan bahwa EDRF identik dengan NO, baik secara kimiawi maupun dari segi karakteristik aktivitas biologinya.⁴³

Sebuah penelitian mengenai tukak lambung melaporkan bahwa penghambatan produksi NO endogen oleh inhibitor NOS menyebabkan penurunan *Gastric Blood Flow* (GBF) ke lokasi tukak sehingga memperlambat penyembuhan tukak.⁴⁴ Efek protektif NO di dalam traktus gastrointestinal telah dimanfaatkan untuk mengkompensasi efek samping obat anti radang bukan steroid yang disebabkan oleh penghambatan biosintesis prostaglandin.⁴³

Studi lain melaporkan bahwa asupan nitrat (NO_3^-) memiliki peranan penting dalam pertahanan mukosa lambung, meningkatkan aliran darah mukosa, membantu aktivitas trombosit dan merangsang motilitas usus dan mikrosirkulasi, peneliti berpendapat bahwa bioaktivasi dari diet NO_3^-

menjadi nitrit (NO_2^-) dan NO memiliki peranan penting dalam perlindungan mukosa.⁴²

2.4. Kerangka konsep

