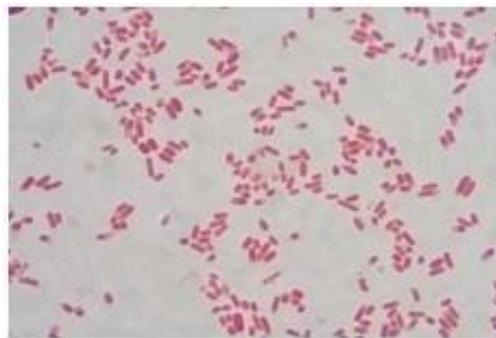


BAB II
TINJAUAN PUSTAKA, KERANGKA TEORI, KERANGKA KONSEP
DAN HIPOTESIS

2.1 *Escherichia coli*

2.1.1 Identifikasi dan Morfologi

Escherichia coli adalah bakteri Gram negatif yang berbentuk batang pendek lurus (kokobasil), tidak memiliki kapsul dan tidak memiliki spora. Bakteri ini merupakan bagian dari *Enterobacteriaceae*, bersifat anaerob fakultatif yang bergerak dengan flagel peritrik sehingga mempunyai motil positif. *Escherichia coli* memiliki suhu pertumbuhan berkisaran 10-40°C, dengan suhu pertumbuhan optimum adalah 37°C.^{16,17} Gambaran mikroskopis bakteri *Escherichia coli* pada pengecatan Gram dapat dilihat pada Gambar 1.



Gambar 1. Bakteri *Escherichia coli* Pada Pengecatan Gram

Klasifikasi bakteri *Escherichia coli* yaitu:¹⁶

Domain : *Bacteria*

Filum : *Proteobacteria*

Kelas : *Gammaproteobacteria*

Ordo : *Enterobacteriales*
Famili : *Enterobacteriaceae*
Genus : *Escherichia*
Spesies : *Escherichia coli*

2.1.2 Karakteristik Pertumbuhan

Pada media Blood Agar Plate (BAP), bakteri ini akan memproduksi hemolisin. Pada media Nutrient Agar (NA) koloni berbentuk bulat berdiameter 1 sampai 3 mm, licin, konsistensi lembek, tepinya rata. Pada media *MacConkey* (MC) koloni berwarna merah muda karena mampu meragi laktosa, dengan media Endo Agar (EA) koloni menghasilkan warna hijau metalik. *Escherichia coli* mampu meragi laktosa, glukosa, sukrosa, maltosa, manitol dengan membentuk asam dan gas. Pada tes biokimia bakteri ini didapatkan indol dan merah metil positif, *Voges Proskauer* (VP) dan sitrat negatif dan tidak menghidrolisa urea dan tidak menghasilkan H₂S.^{16,18}

2.2 Infeksi *Escherichia coli*

2.2.1 Patogenesis dan Gambaran Klinis

Escherichia coli menjadi patogen jika jumlah bakteri ini dalam saluran pencernaan meningkat atau berada di luar usus. Bakteri ini diklasifikasikan oleh ciri khas sifat-sifat virulensinya, dan setiap kelompok menimbulkan penyakit melalui mekanisme yang berbeda. Manifestasi klinik infeksi oleh *E. coli* bergantung pada tempat infeksi dan tidak dapat dibedakan dengan gejala infeksi

yang disebabkan oleh bakteri lain.¹⁷ Penyakit yang disebabkan oleh *E. coli* adalah sebagai berikut:^{16,19,20}

a. Infeksi Saluran Kemih

E. coli merupakan penyebab infeksi saluran kemih pada kira-kira 90% wanita muda. Gejala dan tanda-tandanya antara lain: sering kencing, disuria, hematuria, dan piuria. Nyeri pinggang berhubungan dengan infeksi saluran kemih bagian atas. ISK disebabkan oleh sejumlah kecil tipe antigen O yang memproduksi faktor virulensi spesifik, memperantarai kolonisasi dan selanjutnya menyebabkan infeksi klinis.

b. Diare

E. coli yang menyebabkan diare banyak ditemukan di seluruh dunia. *E. coli* menghasilkan enterotoksin yang menyebabkan beberapa kasus diare. *E. coli* berikatan dengan enteropatogenik menghasilkan enterotoksin yang menginvasi sel epitel mukosa usus halus. Ada lima kelompok galur *E. coli* yang patogen, yaitu :

1) *E. coli* Enteropatogenik (EPEC)

EPEC penyebab penting diare pada bayi, khususnya di negara berkembang. EPEC sebelumnya dikaitkan dengan wabah diare pada anak-anak di negara maju. Akibat dari infeksi EPEC adalah diare cair yang biasanya sembuh sendiri tetapi dapat juga kronik.

2) *E. coli* Enterotoksigenik (ETEC)

ETEC penyebab yang sering dari “diare wisatawan” dan penyebab diare pada bayi di negara berkembang. Perhatian dalam memilih

dan mengonsumsi makanan yang berpotensi terkontaminasi ETEC sangat dianjurkan untuk mencegah diare pada wisatawan.

3) *E. coli* Enteroinvasif (EIEC)

EIEC menimbulkan penyakit yang sangat mirip dengan shigelosis. Penyakit paling umum terjadi pada anak-anak di negara berkembang dan para wisatawan yang berkunjung ke daerah tersebut.

4) *E. coli* Enterohemoragik (EHEC)

EHEC berhubungan dengan kolitis hemoragik, bentuk diare berat diikuti dengan sindroma uremia hemolitik. Sindroma uremia hemolitik merupakan suatu kumpulan penyakit akibat gagal ginjal akut, anemia hemolitik mikroangiopatik, dan trombositopenia. Banyak kasus EHEC dapat dicegah dengan memasak daging sampai matang.

5) *E. coli* Enteroagregatif (EAEC)

EAEC menyebabkan diare akut dan kronik (durasi > 14 hari) pada masyarakat di negara berkembang dan dapat ditularkan dari makanan pada masyarakat di negara maju.

c. Sepsis

E. coli dapat memasuki aliran darah dan menyebabkan sepsis. Hal ini dapat terjadi jika daya tahan tubuh manusia sebagai *host* tidak adekuat. Bayi baru lahir termasuk sangat rentan terhadap sepsis akibat *E. coli* karena tidak memiliki antibodi IgM.

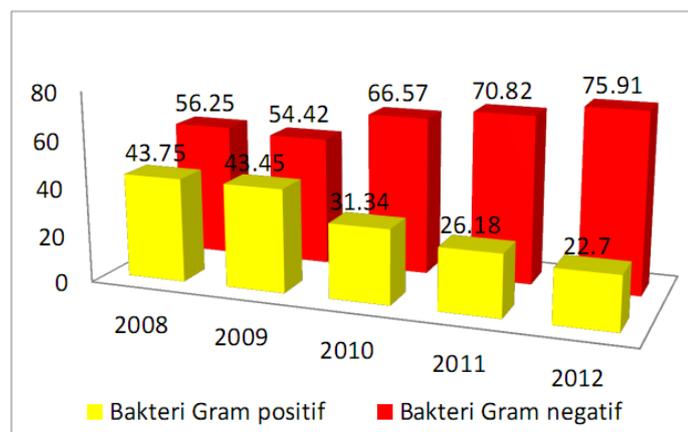
d. Meningitis

Meningitis pada janin terutama disebabkan oleh *E. coli* dan *Streptokokus* grup B. Kurang lebih 75% *E. coli* sebagai penyebab meningitis memiliki antigen K1 yang bereaksi silang dengan polisakarida kapsuler grup B *Neisseria meningitidis*.

2.2.2 Epidemiologi

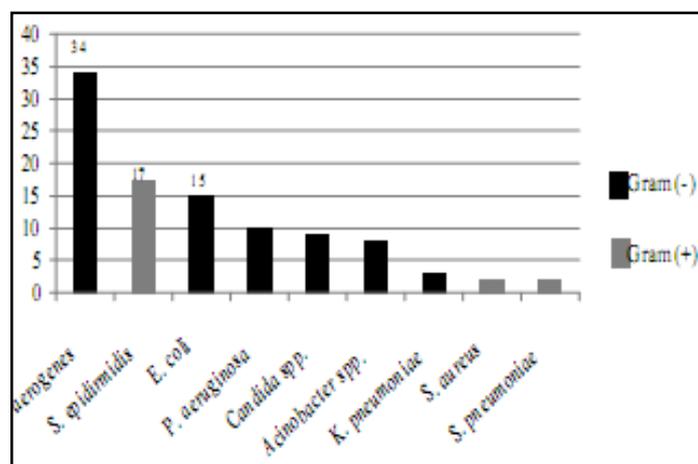
Sebelum era penggunaan antibiotik di tahun 1940, bakteri gram positif merupakan penyebab infeksi nosokomial terbanyak, namun setelah era penggunaan antibiotik terjadi perubahan bakteri penyebab infeksi sehingga bakteri gram positif jarang ditemukan dan bakteri gram negatif menjadi bakteri patogen yang dominan.^{3,21}

Berdasarkan penelitian terdahulu yang dilakukan Yunika dan Andaru (2012) di Unit Perawatan Intensif, RSUP dr. Sardjito, Yogyakarta pada tahun 2008-2012 di temukan bahwa gram negatif merupakan bakteri yang dominan dan cenderung meningkat dari tahun 2008-2012 dapat dilihat pada Gambar 2.²²



Gambar 2. Persentase Pertumbuhan Bakteri Pada Tahun 2008-2012

Penelitian yang dilakukan Wibowo (2010) tentang pola kuman pasien yang dirawat di ruang rawat intensif RSUP Dr. Kariadi Semarang selama periode 1 Juli-31 Desember 2009 ditemukan bahwa kuman terbanyak penyebab infeksi pada penelitian tersebut yaitu: *Enterobacter aerogenes* (34%), *Staphylococcus epidermidis* (17%), *Escherichia coli* (15%), *Pseudomonas aeruginosa* (10%), *Candida spp.* (9%) dan *Acinobacter spp.* (8%) dapat dilihat dari Gambar 3.²³



Gambar 3. Isolat Kuman Pasien ICU

Penelitian di ICU RS Fatmawati Jakarta tahun 2001-2002 juga ditemukan bahwa *Pseudomonas sp*, *Klebsiella sp*, *Escherichia coli* adalah tiga terbesar kuman gram negatif penyebab infeksi.²¹ Pada penelitian lain yang dilakukan di NICU ditemukan bahwa *Escherichia coli* merupakan patogen dominan di ruangan itu.²⁴ Dari hasil penelitian-penelitian tersebut menunjukkan bahwa *E. coli* merupakan salah satu bakteri yang sering menjadi penyebab infeksi.

2.2.3 Tes Diagnostik Laboratorium

a. Spesimen

Diambil dari lokasi sesuai dengan proses penyakit. Spesimen dapat diambil dari urin, darah, pus/nanah, cairan spinal, dahak, atau bahan lain.

b. Mikroskopis

E. coli pada apusan sering tampak sebagai batang gram-negatif gemuk. Tidak ada ciri-ciri morfologi khusus yang membedakan *E. coli* dari batang enterik atau batang gram-negatif yang lain.

c. Kultur

Spesimen ditanam pada agar darah yang merupakan medium standar untuk spesimen. Selain itu, juga ditanam pada media diferensial untuk identifikasi setiap batang enterik gram negatif. Media selektif untuk batang enterik gram negatif adalah MacConkey agar atau Eosin Metilen Blue (EMB) agar. *E. coli* memfermentasi laktosa dan pada tes biokimia menghasilkan indol positif jadi dengan mudah dapat dibedakan dengan bakteri enterik gram negatif lain.^{16,17}

2.2.4 Pengobatan dan Resistensi

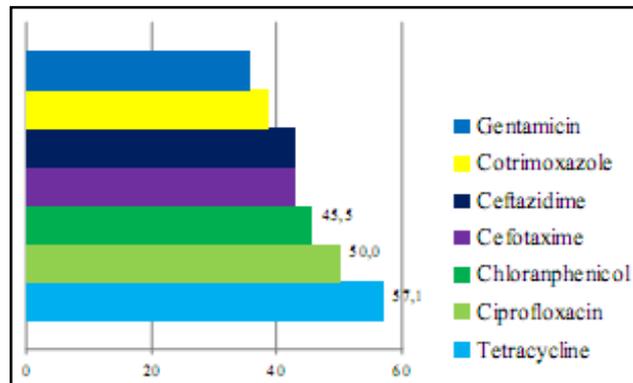
Berdasarkan Brooks (2012), tidak ada pengobatan spesifik tunggal untuk infeksi *E. coli*. Namun, infeksi oleh *E. coli* dapat diobati menggunakan sulfonamida, ampisilin, sefalosporin, kloramfenikol, tetrasiklin dan aminoglikosida tetapi sensitivitasnya bervariasi dan uji sensitivitas antibiotik di

laboratorium sangat penting dilakukan.¹⁶ Namun, aminoglikosida kurang baik diserap oleh gastrointestinal, dan mempunyai efek beracun pada ginjal.²⁵

Jenis antibiotik yang paling sering digunakan adalah ampicilin. Ampicilin memiliki spektrum kerja yang luas terhadap bakteri gram negatif, misalnya *E. coli*, *H. Influenzae*, *Salmonella*, dan beberapa genus *Proteus*. Namun ampicilin tidak aktif terhadap *Pseudomonas*, *Klebsiella*, dan *Enterococci*. Ampicilin banyak digunakan untuk mengatasi berbagai infeksi saluran pernafasan, saluran cerna dan saluran kemih.^{25,26}

Berdasarkan data yang ada, ampicilin dilaporkan telah resisten terhadap *E. coli* sehingga tidak digunakan lagi. Sehingga untuk menanggulangi resistensi ampicilin tersebut diperlukan pengobatan antimikroba lain seperti trimethoprim-sulfamethoxazol, siprofloksasin, norfloksasin, nitrofurantoin, dan fluoroquinolon. Pada tahun 1995-2001 dilaporkan terjadi kecenderungan resistensi ampicilin sekitar 36-37,4% pertahun terhadap isolat *E. coli* pada pasien wanita di Amerika Serikat yang mengalami infeksi saluran kemih dan setiap tahunnya hasil presentase tersebut bervariasi.²⁷

Berdasarkan penelitian yang dilakukan Wibowo (2010) tentang pola kuman pasien yang dirawat di ruang rawat intensif RSUP Dr. Kariadi Semarang selama periode 1 Juli-31 Desember 2009 ditemukan bahwa *E. coli* mempunyai tingkat resistensi terhadap antibiotik, diantaranya tetrasiklin, siprofloksasin, dan kloramfenikol. Hal tersebut dapat dilihat pada Gambar 4.²³



Gambar 4. Pola Resistensi *Escherichia coli* Terhadap Berbagai Antibiotik

Penelitian lain yang dilakukan di ICU RS Fatmawati Jakarta tahun 2001-2002 tentang pola resistensi kuman terhadap antibiotik menunjukkan bahwa *Pseudomonas sp*, *Klebsiella sp*, *Escherichia coli*, *Streptococcus β haemoliticus*, *Staphylococcus epidermidis*, dan *Staphylococcus aureus* memiliki resistensi tertinggi terhadap ampicilin, amoksisilin, penisilin G, tetrasiklin dan kloramfenikol.²¹

2.3 Metode Pengujian Antibakteri

Uji sensitifitas antibakteri merupakan suatu uji menentukan tingkat kepekaan bakteri terhadap zat antibakteri dan mengetahui senyawa murni yang memiliki aktivitas antibakteri. Beberapa metode antibakteri sebagai berikut:

a. Metode Dilusi

Metode ini terdiri atas dua cara, yaitu:

1) Pengenceran Serial Dalam Tabung

Metode ini menggunakan beberapa tabung reaksi yang di isi dengan inokulum kuman ditambah larutan antibakteri dalam berbagai konsentrasi. Mengencerkan zat yang akan diuji aktivitas

antibakterinya ke dalam media cair sesuai serial, lalu diinokulasi dengan kuman dan di inkubasi pada waktu dan suhu yang sesuai dengan mikroba uji. Kemudian menentukan aktivitas zat sebagai kadar hambat minimal (KHM).

2) Lempeng Agar

Mengencerkan zat antibakteri dalam media agar, lalu dituangkan ke dalam cawan petri. Biarkan agar membeku, setelah membeku kuman diinokulasi pada media agar lalu diinkubasi pada waktu dan suhu sesuai dengan mikroba uji. Kadar hambat minimal (KHM) ditentukan dari kadar terendah dari larutan zat antibakteri yang masih memberikan hambatan terhadap pertumbuhan kuman.

b. Metode Difusi

Ada beberapa cara pada metode difusi ini, yaitu:

1) Cakram

Metode ini menggunakan cakram sebagai wadah untuk menampung zat antimikroba. Biasanya cakram diletakkan diatas media uji yang telah di inokulasi mikroba uji, lalu dilakukan inkubasi selama 18-24 jam dengan suhu 37°C. Setelah inkubasi, barulah hasil berupa terbentuk atau tidak zona bening di sekitar cakram dapat diamati. Zona bening tersebut menggambarkan zona hambat pertumbuhan mikroba uji.

2) Cara Parit (Ditch plate)

Metode ini dilakukan dengan membuat parit pada media uji yang telah diinokulasi bakteri uji. Parit tersebut kemudian diisi dengan zat antibakteri, lalu diinkubasi pada suhu dan waktu yang sesuai dengan kondisi optimum setiap bakteri uji. Terbentuk atau tidak zona hambat di sekitar parit merupakan hasil yang diamati pada metode ini.

3) Cara Sumuran (Cup/hole plate)

Cara sumuran dilakukan dengan membuat lubang pada media uji yang telah diinokulasi bakteri uji. Lubang tersebut diisi dengan zat antimikroba yang akan di uji. Kemudian lakukan inkubasi pada suhu dan waktu yang sesuai dengan kondisi optimum bakteri yang di ujikan. Hasil pengamatan dilihat dari terbentuk atau tidak zona hambat di sekitar lubang.²⁸

2.4 Pepaya (*Carica papaya L.*)

2.4.1 Identifikasi dan Morfologi

Pepaya merupakan tanaman berbatang tunggal, tumbuh tegak memiliki batang tidak berkayu, silindris, berongga dan batang berwarna putih kehijauan. Akarnya kuat dengan tinggi sekitar 5-10 meter dan tidak memiliki percabangan. Biji pepaya bentuknya agak bulat dengan besar biji mencapai 5 mm. Besar kecilnya ukuran buah pepaya menentukan banyaknya biji. Permukaan biji agak keriput dan dibungkus oleh kulit ari yang bersifat seperti agar atau transparan,

kotiledon putih. Biji pepaya memiliki aroma khas dengan rasa biji pedas atau tajam.^{13,29} Bentuk buah dan biji pepaya dapat dilihat pada Gambar 5.



Gambar 5. Buah dan Biji Pepaya

Taksonomi tanaman pepaya adalah sebagai berikut:³¹

- Kerajaan : *Plantae*
Divisi : *Spermatophyta*
Kelas : *Angiospermae*
Bangsa : *Caricales*
Suku : *Caricaceae*
Marga : *Carica*
Jenis : *Carica papaya L.*

2.4.2 Khasiat

Biji *Carica papaya L.* mengandung senyawa yang berfungsi sebagai antibakteri untuk menghambat pertumbuhan bakteri Gram positif, Gram negatif, *Trichomonas vaginalis*, obat cacing, peluruh haid, serta peluruh kentut. Biji pepaya juga mempunyai efek antibakteri yang dapat bermanfaat untuk menyembuhkan penyakit kulit kronis, contohnya ektima.^{13,30,31}

2.4.3 Kandungan Kimia

Bahan kimia yang bermanfaat banyak terkandung pada tanaman pepaya baik itu pada bagian daun, buah, getah, dan biji. Kandungan kimia pada tanaman pepaya (*Carica papaya L.*) dapat dilihat pada Tabel 2.^{13,30}

Tabel 2. Kandungan Kimia Tanaman Pepaya

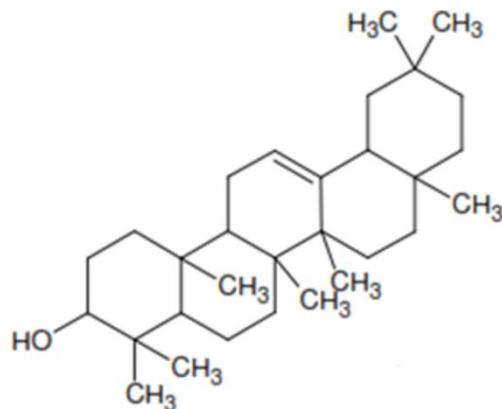
No.	Bagian	Kandungan Senyawa
1.	Daun	Enzim papain, alkaloid karpaina, pseudo-karpaina, glikosid, karposid, dan saponin. Sakarosa, dekstrosa, dan levulosa. Alkaloid karpaina mempunyai efek seperti digitalis.
2.	Buah	β -karotena, pektin, d-galaktosa, l-arabinosa, papain, papayotimin papain, serta fitokinase.
3.	Biji	Glukosida kakirin berkhasiat sebagai obat cacing, peluruh haid, serta peluruh kentut (<i>karminatif</i>).
4.	Getah	Papain, kemokapain, lisosim, lefase, glutamin, dan siklotransferase.

Selain itu, biji pepaya juga mengandung senyawa benzil isotiosianat (suatu aglikon glikosida glukotropeolin), glikosida sinigrin, enzim mirosin, dan karpasemina. Benzil isotiosianat bersifat bakterisid dan antelmintik.^{13,30,33} Manfaat biji pepaya sebagai antibakteri dikarenakan biji pepaya diketahui mengandung senyawa kimia seperti golongan fenol, alkaloid, dan saponin.^{8,11,12}

Hasil uji fitokimia yang dilakukan pada biji pepaya untuk menghasilkan ekstrak kental metanol diketahui bahwa bijinya mengandung senyawa metabolit sekunder golongan triterpenoid, flavonoid, alkaloid, dan saponin.^{8,12} Dari terbentuknya endapan atau intensitas warna yang dihasilkan diketahui bahwa komponen utama biji pepaya adalah triterpenoid.¹⁴

Triterpenoid adalah komponen tumbuhan dengan aroma, dikenal karena rasanya terutama kepahitannya, dan dapat diisolasi dari bahan nabati dengan

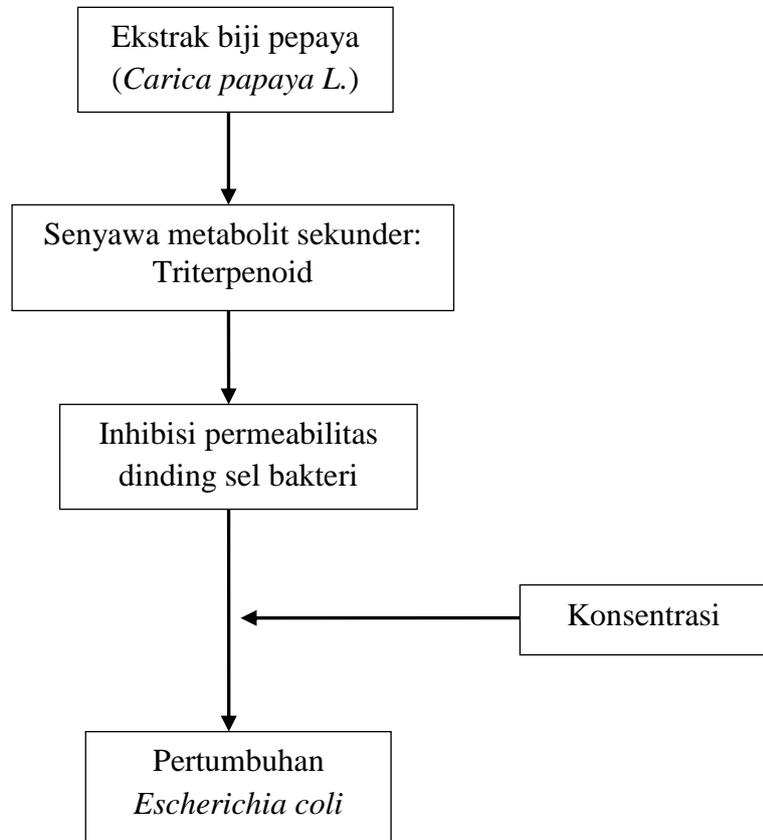
penyulingan sebagai minyak atsiri.³⁴ Triterpenoid juga senyawa paling umum ditemukan pada tumbuhan berbiji, biasanya terdapat dalam daun dan buah, seperti: apel dan buah pir, yang berfungsi sebagai pelindung untuk menolak serangga dan serangan mikrobia.^{11,13} Struktur dasar triterpenoid dapat dilihat pada Gambar 6.



Gambar 6. Struktur Dasar Triterpenoid

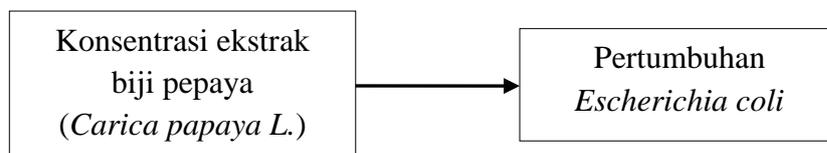
Sebagai antibakteri, triterpenoid bekerja dengan cara bereaksi bersama porin (protein transmembran) pada membran luar dinding sel bakteri, kemudian terbentuklah ikatan polimer yang kuat sehingga mengakibatkan rusaknya porin. Porin yang telah rusak tersebut merupakan pintu keluar masuknya senyawa, sehingga sel bakteri akan kekurangan permeabilitas membrannya lalu menjadi kekurangan nutrisi yang mengakibatkan pertumbuhan bakteri terhambat atau bahkan kematian bakteri tersebut.³⁵

2.5 Kerangka Teori



Gambar 7. Kerangka Teori

2.6 Kerangka Konsep



Gambar 8. Kerangka Konsep

2.7 Hipotesis

2.7.1 Hipotesis Mayor

Terdapat pengaruh pemberian ekstrak biji pepaya (*Carica papaya L.*) terhadap pertumbuhan *Escherichia coli* secara *in vitro*.

2.7.2 Hipotesis Minor

- a. Terdapat Kadar Hambat Minimal (KHM) ekstrak biji pepaya (*Carica papaya L.*) terhadap pertumbuhan *Escherichia coli* secara *in vitro*.
- b. Semakin besar konsentrasi ekstrak biji pepaya (*Carica papaya L.*) terhadap pertumbuhan *Escherichia coli* secara *in vitro* maka semakin kecil pertumbuhannya.