

## BAB II

### KAJIAN PUSTAKA DAN KERANGKA PEMIKIRAN

#### 2.1. Kajian Pustaka

##### 2.1.1 Tanaman Sirsak

###### 2.1.1.1 Taksonomi

Kingdom : Plantae

Divisio : Spermatophyta

Sub Divisio : Angiospermae

Ordo : Polycarpiceae

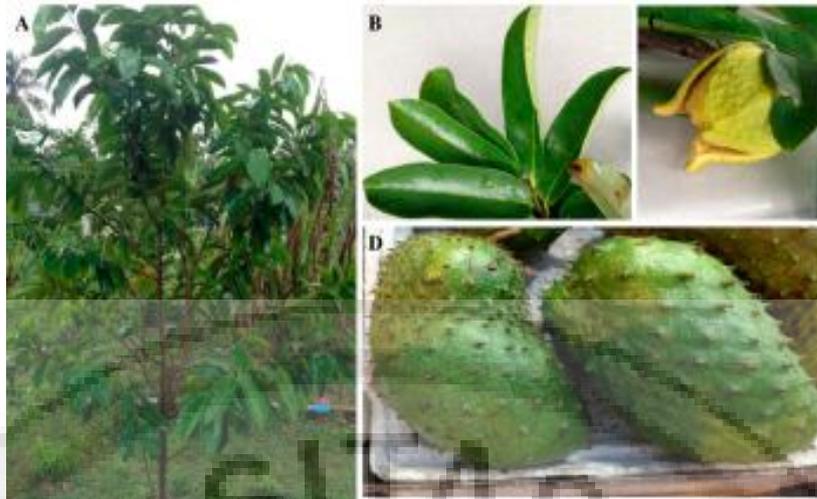
Famili : Annonaceae

Genus : Annona

Species : *Annona muricata* Linn<sup>19</sup>

###### 2.1.1.2. Sumber Genetik

Sirsak merupakan tanaman yang berasal dari Amerika Selatan yaitu Meksiko. Bentuk tanaman sirsak ini tumbuh lurus ke atas dengan tinggi 5–6 meter, berbatang besar, mengkilat dan berdaun hijau. Tanaman ini memproduksi buah yang berukuran 15–20 sentimeter berbentuk jantung dan berwarna hijau.<sup>16,19</sup>



**Gambar 2.1 Tanaman sirsak (A), Daun Sirsak (B), Bunga Sirsak (C), Buah Sirsak (D)**

Dikutip dari : Adeyanju et al, *Annona muricata* : Review in Tradisional Use<sup>17</sup>

### 2.1.1.3. Penyebaran

Tanaman sirsak tersebar di daerah tropis seperti Amerika Latin, Asia Tenggara, untuk daerah Asia Tenggara tanaman ini dapat dijumpai di Indonesia, Filipina, Malaysia, dan Thailand. Pada saat ini tanaman sirsak telah tersebar ke seluruh pelosok Indonesia khususnya di daerah Jawa Barat dan Jawa Tengah, untuk di Jawa Barat sendiri tanaman ini dapat dijumpai di daerah Rajamandala dan Bandung selatan.<sup>16,19</sup>

### 2.1.1.4 Habitat dan Pertumbuhan

Kemampuan tumbuh tanaman ini cukup baik pada kondisi curah hujan yang cukup tinggi dan merata sepanjang tahun dan suhu sekitar 22–23°C. Tanah yang sesuai untuk tumbuh tanaman yaitu memiliki pH 5–7 dan kaya akan bahan organik, namun jenis tanah yang paling disukai yang mengandung pasir dan kapur. Lokasi yang baik untuk tumbuh tanaman ini berada di lahan terbuka tidak

ada kabut dengan ketinggian antara 100–1000 meter diatas permukaan laut. Tanaman ini juga paparan memerlukan sinar matahari sekitar 50–70%.<sup>16,19</sup>

### **2.1.1.5 Daun Sirsak**

Daun sirsak memiliki panjang 6–18 dengan lebar 3–7 sentimeter beraroma tajam, berstruktur kasar, memanjang dan berujung lancip. Permukaan atas daun berwarna hijau tua sedangkan permukaan bawah daun berwarna hijau muda. Daun sirsak yang digunakan untuk pengobatan yaitu daun yang masih segar, berwarna hijau tua, tidak terlalu tua, tidak terlalu muda dan terbebas dari hama. Daun yang biasanya digunakan yaitu daun ke-5 dari ujung batang dan ke-3 dari ujung pangkal batang.<sup>20,21</sup>

### **2.1.1.6 Khasiat dan Kandungan Kimia**

Daun sirsak banyak digunakan sebagai obat herbal untuk mengobati berbagai penyakit, daun sirsak ini dapat dibuat menjadi tumbukan, rebusan, teh dan remasan oleh masyarakat untuk mengobati beberapa penyakit. Menurut Moughadmtousi *et al.* pada tahun 2015 daun sirsak memiliki efek sebagai antiarthritis, antikanker, antibakteri, antilarva, insektisida, antikejang, antidiabetes, antiinflamasi, antinyeri, antioksidan, antihipertensi, antiplasmodial, antiparasit, gastroprotektif, hepatoprotektif, *Moluscosidal*, dan menyembuhkan luka. Dalam daun sirsak terdapat beberapa kandungan zat aktif seperti *Annonaceus acetogenin*, flavonoid, tanin, alkaloid, saponin, steroid.<sup>17,19</sup>

#### **2.1.1.6.1 *Annonaceus acetogenin***

*Annonaceus acetogenin* merupakan suatu hasil metabolik sekunder dari asam lemak rantai panjang melalui *polyketide pathway* yang dapat ditemukan

pada tanaman keluarga Annonaceae. *Annonaceus acetogenin* ini biasanya dikarakteristikan dengan kombinasi dari asam lemak dengan 2-propanol unit C-2 sehingga membentuk *methyl-substituted  $\alpha,\beta$ -unsaturated  $\gamma$ -lactone*. *Annonaceus acetogenin* memiliki beberapa aktivitas biologi diantaranya sebagai antimalaria, antiparasit dan sebagai pestisida, selain itu memiliki aktifitas antikanker dan antimikroba dengan menginhibisi respirasi miktokondria rantai kompleks 1 dan merusak fungsi miktokondria melalui *ubiquinin-link NADH oksidase*.<sup>17</sup>

#### 2.1.1.6.2 Flavonoid

Flavonoid terdapat pada semua tumbuhan yang memiliki akar, batang, daun serta jaringan pengangkut xilem dan floem. Flavonoid tidak dapat disintesis oleh manusia, zat ini disintesis oleh tumbuhan secara *in situ*, manusia mendapatkan flavonoid dari sayuran yang dimakan dalam bentuk *flavones*, *isoflavones* dan *flavonol*.<sup>22</sup>

Flavonoid merupakan senyawa fenolat yang terhidroksilasi dan memiliki senyawa karbon sebanyak 15 dengan 2 cincin benzen, yaitu  $C_6 - C_3 - C_6$  dimana  $C_6$  merupakan cincin benzen dan  $C_3$  adalah rantai alifatik yang terdiri dari cincin piran.<sup>22</sup>

Flavonoid memiliki beberapa kegunaan yaitu sebagai antioksidan, hepatoprotektif dan antibakteri. Antibakterial dari flavonoid dengan cara menginaktivasi microbial adhesin, enzim yang dihasilkan mikroba, transport protein mikroba tersebut dan merusak membran sel dengan memisahkan ikatan hidrogen yang ada.<sup>22</sup>

### 2.1.1.6.3 Tanin

Tanin merupakan senyawa golongan polifenol yang memiliki struktur kimia 2 atau 3 grup hidroksi fenolat pada cincin fenol. Tanin terbagi berdasarkan polifenol kompleks dan juga struktur kimia. Berdasarkan struktur kimia tanin dibagi menjadi kedalam dua kelompok yaitu tanin terkondensasi atau biasa disebut dengan flavolan atau proantosianidin dan tanin terhidrolisis, sedangkan menurut polifenol kompleksnya tanin dibagi menjadi *pyrogallol type* dan *chatechol type*. Tanin memiliki efek antimikrobia dengan cara menghambat pertumbuhan bakteri melalui penghambatan proses pembentukan sintesis DNA pada bakteri.<sup>23,24</sup>

### 2.1.1.6.4 Alkaloid

Alkaloid merupakan suatu senyawa aktif yang banyak terkandung pada tumbuhan atau tanaman termasuk daun sirsak. Alkaloid ini merupakan suatu derivat asam amino yang memiliki ikatan nitrogen dan membentuk cincin heterosilik. Alkaloid memiliki fungsi bermacam-macam di antaranya, antiparasit, antijamur, dan antibakteri. Deng Yu *at al.* pada tahun 2011 mengatakan alkaloid dapat menghambat pertumbuhan bakteri gram positif, selain itu Aniszweski *et al.* pada tahun 2007 mengatakan dalam bukunya bahwa alkaloid memiliki efek antibakteri yang baik.<sup>25,26</sup>

### 2.1.1.6.5 Saponin

Saponin merupakan senyawa metabolit sekunder yang dihasilkan dari berbagai macam tanaman dan tumbuhan salah satunya adalah sirsak. Saponin mengandung komponen glikosida yang dapat dibagi menjadi tiga grup yaitu, triterpenoid, steroid, dan glikoalkeloid. Saponin merupakan molekul yang tidak

berbentuk dan memiliki sifat larut dalam air, namun kelarutannya bergantung pada, suhu dan pH air tersebut.<sup>27</sup> Saponin sendiri memiliki beberapa khasiat seperti antivirus, antijamur dan antibakteri. Saponin memiliki efek antibakteri akibat adanya produksi enzim *laktat dehydrogenase*, enzim ini dapat memicu kerusakan pada membran sel bakteri, selain itu saponin dapat menghambat sitoaderen sehingga menghambat pembentukan membran sel dan sitoskeleton, dan saponin sendiri bersifat seperti deterjen sehingga dapat masuk melewati *lipid bilayer* dan merusak membrane sel.<sup>28</sup>

#### **2.1.1.6.6 Steroid**

Steroid merupakan suatu senyawa organik yang memiliki empat cincin spesifik dan terdiri dari 17 atom karbon. Zat aktif steroid dapat ditemukan pada hewan dan tumbuhan, yang memiliki fungsi sebagai antiinflamasi, antihemolisis, antibakteri. Antihemolisis steroid bekerja dengan cara menghambat reaksi oksidatif pada membran sel eritrosit sehingga mencegah eritrosit hancur, selain itu steroid memiliki efek menghambat aktifitas streptolisin yang dihasilkan oleh bakteri sehingga menghambat proses hemolisis yang terjadi.<sup>29,30</sup>

#### **2.1.2 Fraksi Etil Asetat Daun Sirsak**

Fraksi etil asetat merupakan senyawa semipolar yang dapat melarutkan senyawa polar dan nonpolar. Sediaan fraksi etil asetat didapat melalui proses fraksinasi dan maserasi dari daun yang telah kering, kemudian dilarutkan dengan menggunakan larutan *acetone*.<sup>31</sup>

### 2.1.3 Infeksi Saluran Pernafasan Akut dan Faringitis

Infeksi saluran pernafasan akut atau ISPA terbagi menjadi dua golongan yaitu ISPA bagian atas dan ISPA bagian bawah, istilah akut menandakan kejadiannya kurang dari 14 hari. Infeksi saluran pernafasan akut bagian atas sendiri terbagi menjadi *common cold*, *influenza*, *rhinitis*, sinusitis, faringitis dan tonsilitis.<sup>3</sup> Faringitis merupakan suatu kondisi yang sangat sering dijumpai pada sarana pelayanan kesehatan yang ditandai dengan adanya inflamasi di daerah posterior faring dan tonsil.<sup>1</sup>

#### 2.1.3.1 Epidemiology

Lebih dari 600 juta orang di dunia terserang faringitis setiap tahunnya.<sup>2</sup> Sekitar 7 juta kasus faringitis akut yang menyerang anak setiap tahunnya di Amerika dan sekitar 5–30% disebabkan infeksi *Streptococcus pyogenes*. Penyakit ini sangat sering terjadi pada anak-anak umur 5–15 tahun.<sup>1</sup> Faringitis dikategorikan ke dalam ISPA, penyakit ini memiliki angka kejadian yang tinggi mencapai 25% dan 24,8% untuk Jawa Barat. Faringitis merupakan penyakit yang paling sering ditemukan pada kejadian ISPA. Karakteristik penduduk dengan ISPA yang tertinggi terjadi pada kelompok umur 1–4 tahun, menurut jenis kelamin tidak ada perbedaan, dan banyak dialami pada kelompok penduduk dengan tingkat ekonomi terbawah dan menengah kebawah.<sup>4</sup> Angka kejadian ISPA di Kota Bandung mencapai 14,4%, dan menyumbang sebagai penyakit ke-7.<sup>3,5,6</sup>

### 2.1.3.2 Etiologi

Penyebab dari faringitis akut sendiri sekitar 75% disebabkan oleh virus seperti *influenza virus*, *parainfluenza virus*, *rhinovirus*, *adenovirus*, *coronavirus*, *coxsackievirus*, *herpes simplex*, *cytomegalovirus*, *epstein-barr virus*, dan *Immunodeficiency virus*. Selain virus faringitis juga dapat disebabkan oleh alergi, neoplasia, trauma, dan bakteri. Bakteri yang dapat menyebabkan faringitis antara lain *Streptococcus* grup A, *Streptococcus* grup C, *Streptococcus* grup G, *Fusobacterium nechrophorium*, *Arcanobacterium hemolyticum*, *Nisseria gonorrhoeae*, *Francisella tularensis*, *Corynebacterium diphtheriae*, *Yersenia enterocolitica*, *Yersenia petis*, *Mycoplasma pneumoniae*. Bakterial faringitis ini paling banyak disebabkan oleh *Streptococcus pyogenes* atau *Streptococcus* grup A.<sup>1,7</sup>

### 2.1.3.3 Manifestasi dan Diagnosis

Manifestasi tersering dari faringitis akut yaitu demam, sakit tenggorokan, kemerahan di tonsil, bengkak, eksudasi, bahkan hingga ulkus. Diagnosis dari akut faringitis perlu didukung dengan riwayat pasien dan pemeriksaan fisik. Selain itu perlu ditentukan penyebab dari penyakitnya bakteri atau virus.<sup>1</sup>

### 2.1.4 Streptococcal Faringitis

Streptococcal faringitis merupakan suatu keadaan infeksi yang disebabkan oleh *Streptococcus* grup A atau *Streptococcus pyogenes*. Penyakit ini tidak hanya menyebabkan infeksi yang akut tetapi dapat memicu terjadinya sindroma setelah infeksi seperti akut glomerulonefritis dan demam reumatik.<sup>1,7,32</sup>

#### 2.1.4.1 Epidemiologi

Faringitis yang disebabkan oleh *Streptococcus pyogenes* menyebabkan 5–15% kasus faringitis pada orang dewasa, serta menyumbang 20–30% faringitis pada anak-anak. Penyakit ini sering menginfeksi pada rentan usia 5–15 tahun.<sup>1,32</sup>

#### 2.1.4.2 Patogenesis

Sekitar 600 juta kasus faringitis disebabkan oleh infeksi *Streptococcus pyogenes* terjadi di dunia. Bakteri ini memiliki beberapa faktor virulensi diantaranya memiliki dinding yang dilengkapi asam hyaluronat, protein antigen (M, R, T), *lioteichic acid*, dan pili sehingga memungkinkan bakteri ini menempel pada dinding faring. Bakteri ini dapat memproduksi enzim dan toksin yaitu; streptodornase, streptokinase, hyaluronidase, streptolisin dan *pyogenic exotoksin*, serta memiliki suatu superantigen bakteri yang dinamakan SAGs, superantigen ini dapat bersifat *erythrogenic toxin*. Superantigen dan toksin ini dapat berikatan dengan permukaan lateral dari MHC-II dan Reseptor sel T, sehingga akan menimbulkan respon imun yang menyebabkan terjadinya aktifasi sitokin proinflamasi yang akan mengakibatkan kerusakan jaringan.<sup>7,33</sup>

#### 2.1.4.3 Manifestasi Klinis

Manifestasi penyakit ini meliputi sakit tenggorokan yang parah, demam, menggigil, lemas, sakit kepala, adanya nyeri tekan serta pembesaran pada nodus limfatik servikal, dan eksudasi faringeal dan tonsilar.<sup>1,32</sup>

#### 2.1.4.4 Diagnosis

Diagnosis yang terpenting dari penyakit ini adalah menentukan etiologi dengan melakukan tes laboratorium. Sejauh ini diagnosis yang dipakai dengan

menggunakan kultur karena memiliki sensitivitas sekitar 90–95% untuk menentukan etiologi dari faringitis tersebut. Sampel yang diambil berasal dari pengapusan tonsil atau posterior faring. Pemeriksaan lanjutan yang dapat digunakan dengan melakukan prosedur deteksi antigen *Streptococcus pyogenes*, tes ini memiliki spesifisitas yang tinggi sekitar 89,7–99,0% dan sensitivitas yang cukup bervariasi sekitar 55–99%. Untuk pemeriksaan fase lanjutan dapat memeriksa antibodi yaitu *anti-streptolysin O* dan *Dnase B*. Namun pemeriksaan ini hanya dapat dilakukan dalam keadaan kronis karena puncak peningkatan antibodi terjadi pada minggu ke-3 sampai ke-6 setelah infeksi.<sup>1,34</sup>

#### 2.1.4.5 Pengobatan

Pemberian antibiotik pada pasien akut faringitis akibat *Streptococcus pyogenes* bertujuan untuk mencegah penyebaran bakteri, dan mencegah terjadinya abses peritonsilar, abses retrofaringeal, otitis media, mastoiditis, ataupun komplikasi sistemik seperti glomerulonephritis akut dan demam reumatik akut. Untuk pemberian antibiotik harus diberikan paling lambat 24 jam setelah infeksi, karena pemberian antibiotik yang dimulai setelah 2 hari infeksi kurang efisien untuk mencegah penyebaran infeksi *Streptococcus pyogenes* tersebut.<sup>1,32</sup>

Lini pertama untuk pengobatan infeksi *Streptococcus pyogenes* yaitu penisilin spektrum sempit. Pemberian penisilin harus diberikan selama 10 hari, walaupun gejala sudah hilang pada beberapa hari. Pada pasien yang mengalami alergi penisilin dapat diberikan sefalosporin sebagai alternatif, tetapi apabila reaksi alergi masih terjadi pada pemberian sefalosporin maka dapat diberikan antibiotik golongan *macrolide*.<sup>1,32</sup>

Pengobatan suportif yang diberikan yaitu untuk mengurangi gejala inflamasi yang terjadi dengan pemberian *antiinflammatory agent* seperti ibuprofen, ketoprofen, *diclofenac*, atau parasetamol. Pemberian ibuprofen, ketoprofen, *diclofenac*, atau parasetamol juga bertujuan untuk menurunkan gejala yang berat dan menurunkan demam.<sup>1,32</sup>

#### 2.1.4.6 Resistensi

Penelitian pada saat ini menunjukkan bahwa adanya resistensi antibiotik pada beberapa golongan antibiotik seperti golongan beta-lactam dan *macrolide*. Resistensi tersebut terjadi karena tingginya angka kejadian faringitis di dunia yang mengakibatkan adanya *overprescribing* sehingga memicu peningkatan resistensi antibiotik.<sup>9</sup> Hasil uji *in vitro* dari isolasi bakteri *Streptococcus pyogenes* pada pasien faringitis, didapatkan bakteri tersebut memiliki resistensi tinggi terhadap antibiotik tetrasiklin, eritromisin, dan penisilin.<sup>10</sup> Tercatat kegagalan eradikasi *Streptococcus* yang cukup tinggi pada pasien tonsilofaringitis dengan pengobatan penisilin.<sup>11</sup>

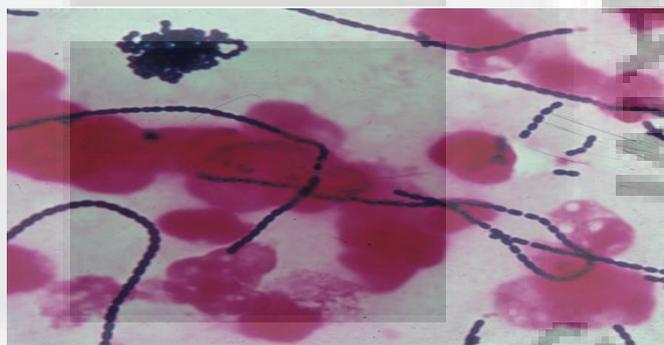
#### 2.1.4.7 Komplikasi

Komplikasi faringitis yang disebabkan oleh *Streptococcus pyogenes* dapat bersifat lokal seperti tonsilitis, mastoiditis, otitis media, dan limfadenitis servikal. Bakteri ini dapat menyebar secara sistemik dan menyebabkan komplikasi seperti glomerulonefritis akut, *Streptococcal toxic shock syndrom*, *scarlet fever*, dan demam reumatik akut.<sup>7</sup>

## 2.1.5 *Streptococcus Pyogenes*

### 2.1.5.1 Morfologi dan Identifikasi

*Streptococcus pyogenes* atau *Streptococcus grup A* merupakan bakteri patogen bagi manusia yang bersifat gram positif, berukuran 0,6 – 1.0 mikrometer, dan berbentuk kokus atau bulat tetapi akan berpasangan dan membentuk seperti rantai ketika tumbuh. *Streptococcus pyogenes* dapat hidup pada kondisi aerob maupun anaerob, tumbuh optimal pada suhu 37°C, dan membutuhkan darah untuk tumbuh. Bakteri ini dapat memproduksi kapsul mengandung asam hyaluronat yang memiliki peran sebagai faktor virulensinya. Gambaran mikroskopik dari *Streptococcus pyogenes* terlihat pada gambar di bawah ini.<sup>7,35</sup>



**Gambar 2.2** Gambaran mikroskopis *Streptococcus pyogenes*

Dikutip dari : Jawetz, Medical Microbiology 25 Edition<sup>7</sup>

### 2.1.5.2 Virulensi

Struktur antigen pada dinding *Streptococcus pyogenes* terdiri dari beberapa macam, diantaranya protein M yang berada di dinding sel bakteri tersebut yang berbentuk seperti rambut. Protein M berfungsi sebagai anti fagositik bakteri tersebut terhadap leukosit. Faktor virulensi lain pada *Streptococcus pyogenes* yaitu substansi T yang mencegah bakteri ini dari enzim proteolitik.<sup>7</sup>

Enzim yang dihasilkan oleh *Streptococcus pyogenes* diantaranya, streptokinase merupakan suatu enzim proteolitik yang berfungsi menghancurkan, streptodornase atau *streptococcal deoxyribonuclease* merupakan suatu enzim yang akan menyebabkan depolimerasi DNA, selain itu terdapat enzim diphosphopyridin nukleotidase yang akan merusak leukosit. Toksin yang dihasilkan oleh bakteri ini yaitu pyogenik toksin yang merupakan superantigen sehingga dapat mengaktifasi sel-sel limfosit sehingga memicu pengeluaran sitokin yang dapat mengakibatkan kerusakan jaringan. Toksin lainnya adalah streptolisin, *Streptococcus pyogenes* memiliki 2 streptolisin atau yang biasa disebut streptolisin O dan streptolisin S. Streptolisin O merupakan suatu protein yang akan mengakibatkan hemolisis, selain itu dapat memicu terjadinya reaksi imunologis akibat adanya pembentukan antibody yaitu anti-streptolisin O. Streptolisin S merupakan suatu toksin yang dapat menyebabkan terjadinya homolisis, tetapi tidak menimbulkan reaksi imunologis.<sup>7,36</sup>

#### 2.1.5.3 Patogenesis

Patogenesis dari *Streptococcus pyogenes* sangat berhubungan dengan faktor virulensi yang ada di antigen permukaan dan toksin yang dihasilkan. Bakteri ini dapat memicu terjadinya infeksi lokal seperti streptococcal faringitis, streptococcal pyoderma, streptococcal gangren, streptococcal celulitis dan juga infeksi sistemik seperti demam reumatik akut, glomerulonefritis akut dan *toxic shock syndrome*.<sup>7</sup>

#### 2.1.5.4 Uji Laboratorium

*Streptococcus pyogenes* dapat ditemukan di tenggorokan dan area nasofaring manusia. Pada area ini juga dapat ditemukan jenis *streptococcus* yang

lain, untuk membedakannya dapat melihat zona hemolisis yang terjadi sehingga dapat membedakan apakah alfa-hemolisis atau beta-hemolisis. Cara membedakan *Streptococcus pyogenes* dari bakteri *streptococcus* yang bersifat beta-hemolisis yang lain, yaitu dengan menggunakan *bacitracin test* (menyimpan *bacitracin disc* sebanyak 0,04 unit di permukaan agar yang telah di apus oleh bakteri) hasilnya menunjukkan sensitif terhadap *bacitracin*, dan dipastikan dengan pemeriksaan serologi terhadap dinding sel spesifik yang dimiliki oleh *Streptococcus pyogenes*. Gambar dibawah ini merupakan perbedaan positif *bacitracin* dan negatif *bacitracin test*.<sup>36,37</sup>

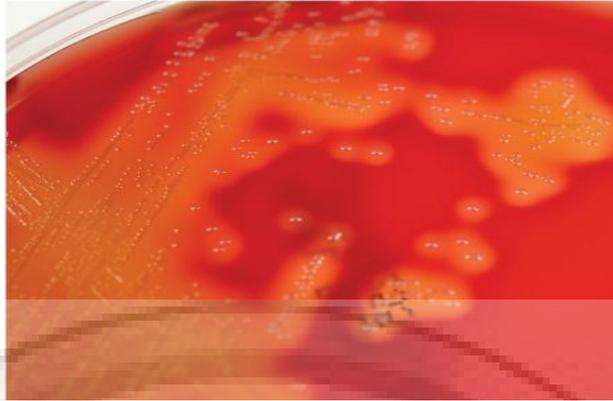


**Gambar 2.3 Hasil *Bacitracin test***

Dikutip dari : Prescott, Laboratory Exercise in Microbiology 25 Edition<sup>36</sup>

#### **2.1.5.5 Biakan**

Media biakan dari *Streptococcus pyogenes* adalah media padat yang disebut TSA blood agar, yaitu terbuat dari *Trypticase soy agar* yang ditambahkan dengan 5% darah domba. Bakteri ini akan terlihat pada media padat sekitar 5–7 hari setelah dikultur, koloni yang terlihat berbentuk *discoïd* dengan diameter 1–2 mm dan terdapat zona hemolysis.<sup>7,38</sup>



**Gambar 2.4** Gambaran koloni *Streptococcus pyogenes*

Dikutip dari : Jawetz, Medical Microbiology 25 Edition<sup>7</sup>

### 2.1.6 Antimicrobial Susceptibility Test

*Antimicrobial Susceptibility test* merupakan suatu pengukuran potensi agen antibakteri atau antijamur dalam suatu larutan atau jaringan tubuh untuk menentukan kerentanan mikroorganisme tertentu terhadap suatu agen antimikroba dalam konsentrasi tertentu. Pengujian efek antimikroba dapat dilakukan secara *in vivo* atau *in vitro*. Pengujian antimikroba secara *in vitro* terbagi menjadi dua jenis yaitu dengan pengujian teknik difusi dan pengujian teknik dilusi. Metode ini mengacu pada *National Committee of Clinical Laboratory Standard (NCCLS)*.<sup>7</sup>

#### 2.1.6.1 Metode Difusi

Metode difusi yang sering digunakan adalah dengan menggunakan difusi cakram atau sumuran. Cakram kertas filter mengandung sejumlah konsentrasi obat tertentu yang ditempatkan di atas permukaan medium yang telah diinokulasi pada permukaan organisme yang akan diuji. Pada metode ini yang diukur yaitu diameter zona hambat yang terbentuk di sekitar cakram untuk melihat kekuatan atau daya inhibisi agen antimikroba tersebut.<sup>7</sup>

### 2.1.6.2 Metode Dilusi

Metode dilusi adalah metode yang mengukur sejumlah zat antibakteri kedalam medium padat atau cair. Pengenceran yang dipakai pada metode ini adalah dua kali lipat dari zat antibakteri. Metode ini bertujuan untuk melihat seberapa banyak jumlah zat yang dibutuhkan untuk menghambat pertumbuhan bakteri dan membunuh bakteri yang diujikan. Metode dilusi digunakan untuk mengukur nilai KHM dan KBM dari suatu agen antibakteri.<sup>7</sup>

### 2.2 Kerangka Pemikiran

Faringitis merupakan suatu kondisi yang sangat sering terjadi di dunia, begitu pula di Indonesia angka kejadian faringitis cukup tinggi.<sup>2,4</sup> Faringitis dapat disebabkan oleh alergi, neoplasia, trauma, dan infeksi virus atau bakteri. Penyebab terbanyak dari faringitis adalah virus, namun salah satu yang membutuhkan pengobatan dari penyebab faringitis adalah faringitis yang disebabkan oleh bakteri.<sup>1</sup>

Beberapa bakteri dapat menyebabkan faringitis, diantaranya yaitu *Streptococcus* grup A, *Streptococcus* grup C, *Streptococcus* grup G, *Fusobacterium nechrophorium*, *Arcanobacterium hemolyticum*, *Nisseria gonorrhoeae*, *Francisella tularensis*, *Corynebacterium diphtheriae*, *Yersenia enterocolitica*, *Yersenia petis*, *Mycoplasma pneumoniae*. *Streptococcus* grup A atau *Streptococcus pyogenes* merupakan bakteri yang paling banyak menyebabkan bakterial faringitis.<sup>1</sup>

Gejala yang ditimbulkan dari faringitis yang disebabkan oleh *Streptococcus pyogenes* diantaranya seperti sakit tenggorokan yang parah,

demam, menggigil, lemas, sakit kepala, adanya nyeri tekan serta pembesaran pada nodus limfatik servikal, dan eksudasi faringeal dan tonsilar. Jika tidak diobati faringitis ini dapat mengakibatkan komplikasi bersifat lokal seperti tonsilitis, mastoiditis, otitis media, dan limfadenitis servikal, dan dapat menyebar secara sistemik sehingga menyebabkan komplikasi seperti glomerulonefritis akut, *Streptococcal toxic shock syndrome*, *scarlet fever*, dan demam reumatik akut.<sup>1,7,34</sup>

Salah satu pengobatan yang digunakan untuk streptococcal faringitis adalah menggunakan antibiotik seperti penisilin, sefalosporin dan golongan *macrolide* (*erithromycin* dan *azythromycin*).<sup>8</sup> Mekanisme kerja dari obat-obat tersebut yaitu menghambat pembentukan dinding bakteri dan menghambat sintesis protein pada saat replikasi DNA.<sup>13</sup> Tingginya angka kejadian faringitis menyebabkan banyak terjadi *overprescribing* yang menimbulkan adanya resistensi pada bakteri tersebut.<sup>9</sup>

Mekanisme resistensi yang terjadi yaitu adanya aktivasi dari enzim beta-laktamase sehingga menyebabkan resistensi golongan *beta-lactam* pada bakteri tersebut, ketidakmampuan antibiotik untuk menembus membran sel sehingga sangat sedikit antibiotik yang masuk ke intraseluler, terjadi penurunan afinitas antibiotik terhadap kompleks ribosom akibat adanya metilasi dari adanin pada ribosom bakteri dan adanya aktivasi enzim *plasmid associated erythromycin esterase*.<sup>13</sup>

Resistensi pengobatan diatas dapat menyebabkan beberapa efek samping seperti ototoksisitas, gangguan pencernaan, dan *cholestatic jaundice* untuk

penggunaan *macrolide*, efek samping penggunaan penisilin yaitu hipersensitivitas, diare, neurotoksisitas, gangguan hematologi, dan penggunaan pengobatan sefalosporin dapat menyebabkan efek buruk yang berbeda pada setiap individunya akibat reaksi alergi.<sup>13</sup>

Pengobatan herbal sudah sejak lama digunakan oleh masyarakat dunia termasuk termasuk Indonesia, berbagai macam tanaman obat sering digunakan oleh masyarakat untuk mengatasi masalah kesehatannya. Salah satu tanaman obat yang mempunyai banyak khasiat adalah tanaman sirsak. Hampir semua bagian tanaman sirsak dapat digunakan sebagai obat mulai dari daun, akar, buah. Metabolit sekunder yang terdapat pada daun sirsak berperan sebagai antibakteri diantaranya *Annonaceus acetogenin*, flavonoid, tanin, alkaloid, steroid, dan saponin.<sup>15</sup>

*Annonaceus acetogenin* memiliki efek antibakteri dengan menghambat respirasi mitokondria rantai kompleks 1 dan merusak fungsi mitokondria melalui *ubiquinin-link NADH oksidase*.<sup>14</sup>

Efek antibakteri flavonoid dengan cara menginaktivasi *microbial adhesin*, enzim yang dihasilkan bakteri, transport protein bakteri tersebut dan merusak membran sel dengan memecahkan ikatan hidrogen yang ada.<sup>22</sup>

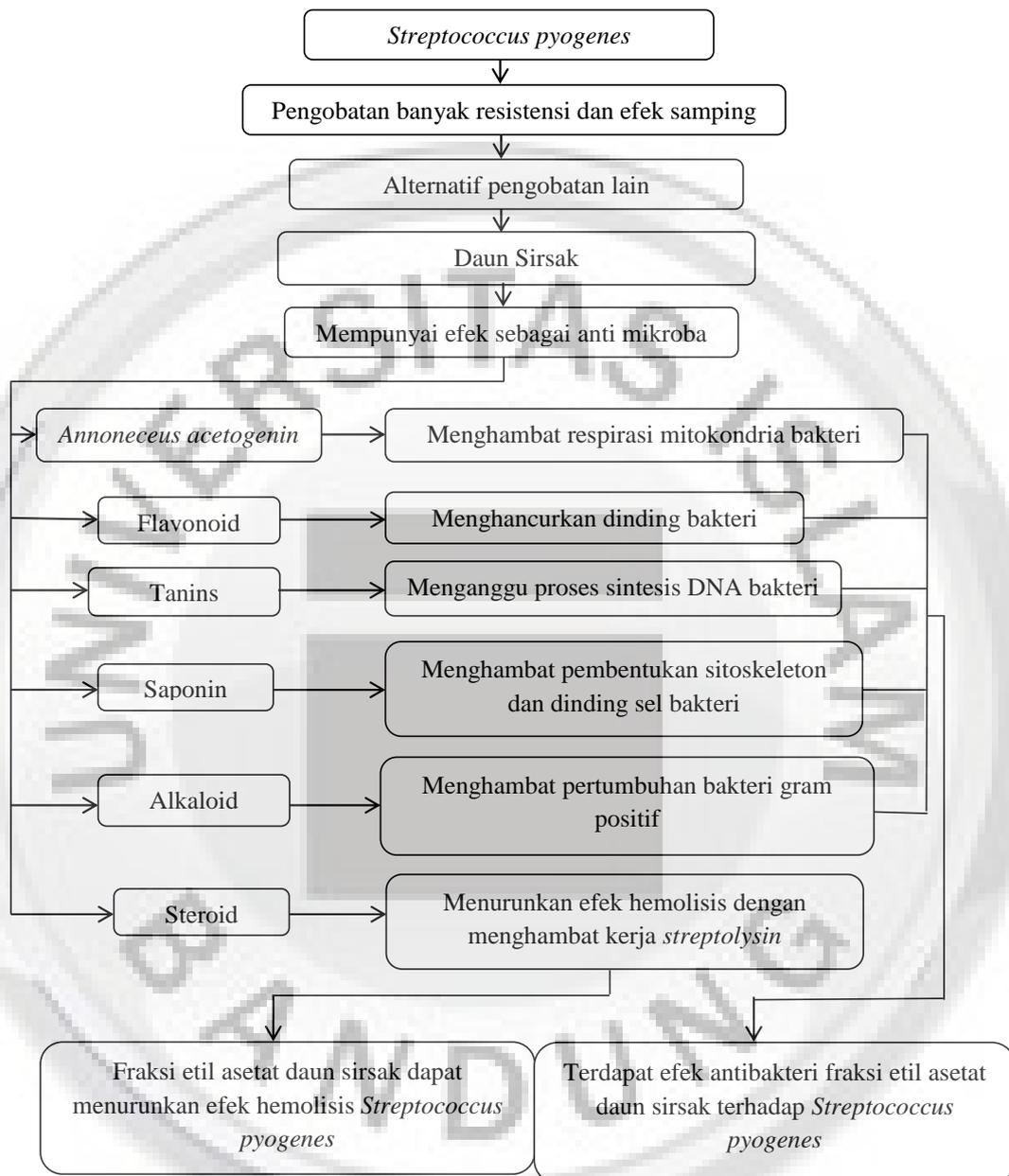
Tanin memiliki efek antibakteri dengan cara menghambat pertumbuhan bakteri melalui penghambatan proses pembentukan sintesis DNA pada bakteri.<sup>23,24</sup>

Saponin memiliki efek antibakteri akibat adanya produksi enzim *laktat dehidrogenase*, enzim ini dapat memicu kerusakan pada membran sel bakteri,

selain itu saponin dapat menghambat sitoaderen sehingga menghambat pembentukan membran sel dan sitoskeleton, dan saponin sendiri bersifat seperti deterjen sehingga dapat masuk melewati *lipid bilayer* dan merusak membran sel.<sup>27,28</sup>

Alkaloid memiliki efek menghambat pertumbuhan bakteri gram positif, yaitu, *Micrococcus lysodeikticus*, *Bacillus cereus*, *Bacillus megenterium*, *Bacillus subtilis*, dan *Staphylococcus aureus*.<sup>25,26</sup>

Steroid memiliki efek sebagai *inhibitor-nonselective* yang dapat menghambat *streptolysin* sehingga menurunkan efek hemolisis dengan cara mencegah reaksi oksidatif yang terjadi pada membran sel eritrosit.<sup>30</sup>



**Gambar 2.5 Diagram Kerangka Pemikiran**

### 2.3 Hipotesis

1. Fraksi etil asetat daun sirsak (*Annona muricata linn*) memiliki zona hambat terhadap *Streptococcus pyogenes*.

2. Konsentrasi hambat minimal (KHM) dan konsentrasi bunuh minimal (KBM) fraksi etil asetat daun sirsak (*Annona muricata linn*) terhadap pertumbuhan *Streptococcus pyogenes* yaitu 20–80%.
3. Fraksi etil asetat daun sirsak (*Annona muricata linn*) dapat menurunkan tingkat hemolisis *Streptococcus pyogenes*.

