SKRIPSI

Oleh: FINA SYIFA'UNA MUSTHOZA NIM, 12620102



JURUSAN BIOLOGI FAKULTAS SAINS DAN TEKNOLOGI UNIVERSITAS ISLAM NEGERI MAULANA MALIK IBRAHIM MALANG 2017

SKRIPSI

Diajukan Kepada:
Fakultas Sains dan Teknologi
Universitas Islam Negeri
Maulana Malik Ibrahim Malang
Untuk Memenuhi Salah Satu Persyaratan Dalam
Memperoleh Gelar Sarjana Sains (S.Si)

Oleh: FINA SYIFA'UNA MUSTHOZA NIM. 12620102 / S-1

JURUSAN BIOLOGI FAKULTAS SAINS DAN TEKNOLOGI UNIVERSITAS ISLAM NEGERI MAULANA MALIK IBRAHIM MALANG 2017

SKRIPSI

Oleh: FINA SYIFA'UNA MUSTHOZA NIM. 12620102

Telah Diperiksa dan Disetujui untuk Diuji: Tanggal, 04 Januari 2017

Pembimbing I

Pembimbing II

Pris.

drg. Risma Aprinda Kristanti M.Si NIP. 19821005 200912 2 001 Mujahidin Ahmmad, M.Sc NIPT. 2013 0902 1313

Mengetahui, Ketua Jurusan Biologi

Dr. Evika Sandi Savitri, M.P. NIP. 19741018 200312 2 002

SKRIPSI

Oleh: FINA SYIFA'UNA MUSTHOZA NIM. 12620102

Telah Dipertahankan di Depan Dewan Penguji Skripsi dan Dinyatakan Diterima Sebagai Salah Satu Persyaratan untuk Memperoleh Gelar Sarjana Sains (S.Si) Tanggal: 04 Januari 2017

Penguji Utama	Dr. Retno Susilowati, M.Si N1P. 19671113 199402 2 001	Smrt-
Ketua Penguji	Dr. Hj. Ulfah Utami, M.Si NIP. 19650509 199903 2 002	SME
Sekretaris Penguji	drg. Risma Aprinda Kristanti, M.Si NIP. 19821005 200912 2 001	Oris
Anggota Penguji	Mujahidin Ahmad, M.Sc NIPT. 2013 0902 1313	Jul

Mengetahui, Ketua Jurusan Biologi

manh

<u>Dr. Evika Sandi Savitri, M.P.</u> NIP. 19741018 200312 2 002

PERNYATAAN KEASLIAN TULISAN

Saya yang bertanda tangan di bawah ini:

Nama

: Fina Syifa'una Musthoza

NIM

: 12620102

Jurusan

: Biologi

Fakultas

: Sains dan Teknologi

Judul Skripsi: Pengaruh Pemberian Ekstrak Etanol Patikan Kebo (Euphorbia

hirta L.) Terhadap Gambaran Histopatologi dan Jumlah Koloni Bakteri Usus Halus Mencit yang Diinfeksi Salmonella

typhimurium

Menyatakan dengan sebenarnya bahwa tugas akhir atau skripsi yang saya tulis ini benar-benar merupakan hasil karya saya sendiri, bukan merupakan pengambil alihan data, tulisan atau pikiran orang lain yang saya akui sebagai hasil tulisan atau pikiran saya sendiri, kecuali dengan mencantumkan sumber cuplikan pada daftar pustaka. Apabila di kemudian hari terbukti atau dapat dibuktikan tugas akhir atau skripsi ini hasil jiplakan, maka saya bersedia menerima sanksi atas perbuatan tersebut.

Malang, 27 Desember 2016

Yang membuat pernyataan,

D7AEF07167

Fina Syifa'una Musthoza

NIM. 12620102

MOTTO

يُوْتِي ٱلْحِكْمَةَ مَن يَشَآءُ وَمَن يُؤْتَ ٱلْحِكْمَةَ فَقَدْ أُوتِيَ خَيْرًا كَثِيرًا ۗ وَمَا يُؤْتِي اللَّهِ وَمَن يُؤْتَ ٱلْأِلْبَبِ فَي اللَّهِ اللَّهُ اللّ

"Allah menganugerahkan al Hikmah (kefahaman yang dalam tentang Al Quran dan As Sunnah) kepada siapa yang dikehendaki-Nya.

Barangsiapa yang dianugerahi hikmah, ia benar-benar telah dianugerahi karunia yang banyak dan hanya orang-orang yang berakallah yang dapat mengambil pelajaran (dari firman Allah)"

(QS. Al Baqarah: 269)

Segala masalah, ada jalan keluarnya.
Segala misteri, terselip jawabannya.
Dan segala pintu, ada kuncinya.
Adalah "ilmu" yang menjadi kunci segala pintu, masalah, dan misteri.
Karena yang Allah utamakan bagi kita adalah mengarungi bahtera ilmu.

"Bukan hasíl yang membuat kíta semangat, melaínkan semangatlah yang membuat kíta berhasíl Sepertí surga, hanya Allah beríkan bagí yang bersemangat kepada-Nya"

LEMBAR PERSEMBAHAN

Ku persembahkan karya ini untuk:

My Beloved Father and Mother

Abi Tajuddin Thalabi dan Umi Amilah tercinta, samudera kasih serta untaian mutiara do'a mengiringi perjalanan kehidupan ananda hingga saat ini menjadikan semangat bagi ananda untuk mewujudkan cita-cita sehingga dapat membahagiakan abi dan umi Allahummaghfirlii wa liwaalidayya, Irhamhumaa Yaa Allah....

my Grandfather and Grandmother

Mbh Tholabi, mbh Sofwan, mak Zaenab dan mak Musawamah, perjuangan dan untaian doa senantiasa mengiringi kesuksesan abi, umi dan ananda.

My Lovely Brother and Sister

{Mbk Dina, Cak Subhan, Mas Hamdi, Mbk Iis, Adek Zidna, Adek Dimas dan Adek Syadzrah}

Saudara-saudaraku yang selalu memberi keceriaan, motivasi dan dukungan, Senyum, tawa, senda gurau, pertengkaran adalah bagian dari kebersamaan kita.

Semoga Allah selalu membimbing setiap langkah kita.

My Teacher and Lecturer

Guru-guru dan Dosen-dosenku yang selalu kumuliakan, telah mendidik dan mengajarkan ilmu kepadaku dengan ikhlas, Semoga ilmu yang telah ditransformasikan dapat bermanfaat dan berguna bagi Penulis.

my Friends

Seluruh sahabat-sahabatku seperjuangan Bio '12

Terima kasih untuk kenangan indah yang telah terukir,

Semoga Allah akan pertemukan kita kembali dalam satu kebahagiaan.

Terima kasih atas doa, dukungan, dan perhatian dari semuanya. Semoga Allah selalu melimpahkan rahmat dan hidayah-Nya. Ku persembahkan karya ini, semoga bermanfaat selalu Amiin Yaa Robbalaalamin

KATA PENGANTAR



Assalamu'alaikum Wr. Wb.

Syukur alhamdulillah penulis haturkan kehadirat Allah SWT yang telah melimpahkan Rahmat dan Hidayah-Nya, sehingga penulis dapat menyelesaikan skripsi dengan judul "Pengaruh Pemberian Ekstrak Patikan Kebo (*Euphorbia Hirta* L) Terhadap Gambaran Histopatologi dan Jumlah Koloni Bakteri Usus Halus Mencit yang Diinfeksi *Salmonella typhimurium*". Shalawat serta salam senantiasa tercurahkan kepada baginda rasul Muhammad SAW beserta keluarga dan sahabatnya.

Selanjutnya penulis mengucapkan terimakasih seiring doa dan harapan jazakumullah ahsanal jaza' kepada semua pihak yang telah membantu terselesaikannya skripsi ini. Ucapan terimakasih ini penulis sampaikan kepada:

- 1. Prof. Dr. H. Mudjia Rahardjo, M.Si, selaku Rektor Universitas Islam Negeri Maulana Malik Ibrahim Malang.
- 2. Dr. drh. Hj. Bayyinatul Muchtaromah, M.Si, selaku Dekan Fakultas Sains dan Teknologi Universitas Islam Negeri Maulana Malik Ibrahim Malang.
- 3. Dr. Evika Sandi Savitri, M.P, selaku Ketua Jurusan Biologi Fakultas Sains dan Teknologi Universitas Islam Negeri Maulana Malik Ibrahim Malang.
- 4. drg. Risma Aprinda Kristanti, M.Si, sebagai dosen pembimbing Jurusan Biologi yang telah sabar memberikan bimbingan, arahan dan memberikan waktu untuk membimbing penulis sehingga skripsi ini terselesaikan dengan baik. Semoga Allah SWT selalu melimpahkan Rahmat-Nya kepada beliau dan keluarga. Aamiin.
- 5. Mujahidin Ahmad, M.Sc, sebagai dosen pembimbing integrasi sains dan agama yang memberikan arahan serta pandangan sains dari perspektif Islam sehingga skripsi ini terselesaikan dengan baik. Semoga Allah SWT selalu melimpahkan Rahmat-Nya kepada beliau dan keluarga. Aamiin.

- 6. Dr. Retno Susilowati, M.Si dan Dr. Hj. Ulfah Utami, M.Si sebagai dosen penguji yang telah memberikan saran terbaiknya.
- 7. Meilina Ratna, S.Kep dan Didik Wahyudi, S.Si., M.Si sebagai dosen wali yang telah banyak memberikan saran dan motivasi selama perkuliahan.
- 8. Segenap Bapak/Ibu dosen dan Laboran Universitas Islam Negeri Maulana Malik Ibrahim Malang yang telah memberikan bimbingan kepada penulis selama menempuh studi.
- 9. Keluarga tercinta, Ayahanda Tajuddin Thalabi dan Ibunda Amilah yang selalu memberikan dukungan moril, materiil dan spiritual serta ketulusan do'anya sehingga penulisan skripsi ini dapat terselesaikan.
- 10. Saudara-saudaraku semua, kakak Dina Amaliyah Mushthoza, Muhammad Subhan, Hamdi Ahmadi Mushzabi, dan Iis Hasanah, Adik Zidna Zuhdana Mushthoza, Dimas Tasbihu Muhammad Al-Attas, dan Syadzrah Arriviah Al-Athiyyah yang membangkitkan semangat dalam penyelesaian skripsi ini.
- 11. Seluruh teman-teman Biologi angkatan 2012 yang berjuang bersama-sama untuk mencapai kesuksesan yang diimpikan.
- 12. Semua pihak yang tidak dapat disebutkan satu-persatu yang turut membantu dalam menyelesaikan skripsi ini baik berupa materiil maupun moril.

Semoga Allah SWT memberikan balasan atas bantuan dan pemikirannya. Akhir kata, penulis berharap skripsi ini bisa memberikan manfaat bagi penulis khususnya dan bagi pembaca pada umumnya serta menambah khazanah ilmu pengetahuan. *Amin Ya Rabbal Alamin*.

Wassalamu'alaikum Wr. Wb.

Malang, 27 Desember 2016

Penulis

DAFTAR ISI

HALAMAN JUDUL	
HALAMAN PERSETUJUAN	ii
HALAMAN PENGESAHAN	iii
HALAMAN PERNYATAAN	iv
HALAMAN MOTTO	v
HALAMAN PERSEMBAHAN	vi
KATA PENGANTAR	vii
DAFTAR ISI	ix
DAFTAR GAMBAR	xii
DAFTAR TABEL	xiii
DAFTAR LAMPIRAN	xiii
ABSTRAK	
ABSTRACT	xvi
مستخلص البحث	xvii
BAB I PENDAHULUAN	
1.1 Latar Belakang	1
1.2 Rumusan masalah	7
1.3 Tujuan penelitian	
1.4 Hipotesis	7
1.5 Manfaat Penelitian	8
1.6 Batasan masalah	8
BAB II TINJAUAN PUSTAKA	10
2.1 Demam Tifoid	10
2.1.1 Deskripsi	10
2.1.2 Patogenesis Demam Tifoid	11

	2.1.3	Gejala Klinis Demam Tifoid	14
	2.1.4	Pencegahan Demam Tifoid	15
2.2	Bakter	ri Salmonella typhimurium	17
		Klasifikasi	
	2.2.2	Morfologi	18
	2.2.3	Penentu Patogenisitas	21
		Adhesi dan Kolonisasi	
		uhan Obat dalam Perspektif Islam.	
2.4	Patika	n Kebo (Euphorbia hirta L.)	31
	2.4.1	Sistematika Tanaman	31
	2.4.2	Morfologi Tanaman	32
	2.4.3	Kandungan Kimia	33
		Khasiat Tanaman	
	2.4.5	Senyawa Fitokimia Patikan Kebo	34
2.5	Ekstra	ksi Ta <mark>naman Patikan Ke</mark> bo dengan <mark>M</mark> etode <mark>M</mark> aserasi	37
2.6	Histol	ogi Usus Halus	39
2.7	Pengh	itungan Ju <mark>mlah Koloni Bakteri Metode Ca</mark> wan	44
BA	B III N	IETODE PENELITIAN	48
		ngan Penelitian	
3.2	Waktu	dan Tempat Penelitian	49
3.3	Variab	pel Penelitian	50
3.4	Alat d	an Bahan Penelitian	
	3.4.1	Alat Penelitian	50
	3.4.2	Bahan Penelitian	51
3.5	Prosec	lur Penelitian	51
	3.5.1	Persiapan Hewan Coba.	51
	3.5.2	Pembuatan Ekstrak Daun Patikan Kebo (Euphorbia hirta L.)	52
	3.5.3	Persiapan Bakteri Salmonella typhimurium	52
	3.5.4	Infeksi Salmonella typhimurium dan Uji Konfirmasi	55
	3.5.5	Penentuan Dosis dan Pemberian Ekstrak Etanol Patikan Kebo	56

3.5.6 Penentuan Dosis dan Pemberian Kloramfenikol
3.5.7 Euthanasia dan Pengambilan Sampel Organ Usus Halus Mencit 57
3.5.8 Pembuatan Preparat Histologi
3.5.9 Pengamatan Preparat Histologi
3.5.10 Penghitungan Jumlah Koloni Bakteri Salmonella typhimurium 61
3.6 Analisis Data61
BAB IV HASIL DAN PEMBAHASAN
4.1 Pengaruh Pemberian Ekstrak Etanol Patikan Kebo (Euphorbia hirta L.)
Terhadap Gambaran Histopatologi Usus Halus Mencit yang Diinfeks
Salmonella typhimurium63
4.2 Pengaruh Pemberian Ekstrak Etanol Patikan Kebo (Euphorbia hirta L.)
Terhadap Jumlah Koloni Bakteri Usus Halus Menci yang Diinfeks
Salmonella typh <mark>i</mark> murium74
BAB V PENUTUP82
5.1 Kesimpulan82
5.2 Saran82
DAFTAR PUSTAKA83
LAMPIRAN93

DAFTAR GAMBAR

Gambar 2.1 Gambaran skematis infeksi Salmonella typhi	.12
Gambar 2.2 Bakteri Salmonella typhimurium.	.19
Gambar 2.3 Struktur Pili Bakteri S. typhimurium dan S. typhi	.26
Gambar 2.4 Tanaman <i>Euphorbia hirta</i> L	.32
Gambar 2.5 Histologi Usus Halus.	.40
Gambar 3.1 Bagian Vili Usus Halus	.60
Gambar 4.1 Grafik Rerata Keteb <mark>al</mark> an <mark>Mukosa U</mark> sus Halus Mencit	.64
Gambar 4.2 Histolog <mark>i Ketebalan Mukosa Usus Halus Mencit</mark>	.65
Gambar 4.3 Grafik Rerata Luas Permukaan Vili Usus Halus Mencit	.67
Gambar 4.4 Histologi Luas Permukaan Vili Usus Halus Mencit	.68
Gambar 4.5 Grafik R <mark>erata Jumlah Koloni <i>S. typhimurium</i> Usus Halus Mencit</mark>	75

DAFTAR TABEL

Tabel 2.1 Standar interpretasi diameter zona hambatan antibiotika	16
Tabel 2.2 Karakteristik koloni Salmonella	20



DAFTAR LAMPIRAN

Lampiran 1. Alur Penelitian	93
Lampiran 2. Penentuan dan Perhitungan Dosis	94
Lampiran 3. Data Hasil Penelitian	96
Lampiran 4. Hasil Analisis SPSS	98
Lampiran 5. Perhitungan Luas Permukaan Vili Usus Halus	101
Lampiran 6. Gambar Hasil Koloni Bakteri S. typhimurium	106
Lampiran 7. Dokumentasi Proses Pembuatan Ekstrak Patikan Kebo	110
Lampiran 8. Dokumentasi Proses Pennelitian	112
Lampiran 9. Dokumentasi Alat dan Bahan Penelitian	114

ABSTRAK

Musthoza, Fina Syifa'una. 2017. Pengaruh Pemberian Ekstrak Etanol Patikan Kebo (Euphorbia hirta L.) Terhadap Gambaran Histopatologi dan Jumlah Koloni Bakteri Usus Halus Mencit yang Diinfeksi Salmonella typhimurium. Skripsi. Jurusan Biologi Fakultas Sains dan Teknologi Universitas Islam Negeri Maulana Malik Ibrahim Malang. Pembimbing: drg. Risma Aprinda Kristanti, M.Si dan Mujahidin Ahmad, M.Sc

Kata Kunci: Demam Tifoid, Salmonella typhimurium, Ekstrak Etanol Patikan Kebo (Euphorbia hirta L.), Histopatologi Usus Halus

Demam tifoid merupakan penyakit infeksi sistemik yang disebabkan oleh bakteri Salmonella typhimurium pada usus halus. Salmonella typhimurium menyebar secara sistemik melalui sirkulasi yang dapat menyebabkan terjadinya perubahan patologis usus halus dan berkumpulnya bakteri di usus halus. Ekstrak etanol Patikan kebo mengandung senyawa bioaktif seperti flavonoid, tanin, alkaloid, saponin yang berperan utama sebagai antioksidan dan antibakteri sehingga dapat meminimalisasi perubahan histopatologi dan jumlah koloni bakteri pada usus halus. Penelitian bertujuan untuk mengetahui efek pemberian ekstrak etanol Patikan kebo (Euphorbia hirta L.) terhadap gambaran histopatologi dan jumlah koloni bakteri usus halus mencit yang diinfeksi Salmonella typhimurium.

Penelitian ini merupakan penelitian eksperimental yang menggunakan Rancangan Acak Lengkap (RAL) dengan 5 perlakuan dan 4 ulangan. Hewan coba yang digunakan adalah mencit jantan berusia 8-10 minggu, berat 20-25 gram berjumlah 20 ekor. Kondisi demam tifoid dilakukan dengan pemberian infeksi bakteri *Salmonella typhimurium*. Kelompok perlakuan pada penelitian ini meliputi K- (mencit normal), K+ (mencit infeksi *Salmonella typhimurium*), P1 (mencit infeksi *Salmonella typhimurium* + ekstrak etanol Patikan kebo 500 mg/kgBB), P2 (mencit infeksi *Salmonella typhimurium* + ekstrak etanol Patikan kebo 1000 mg/kgBB) serta P3 (mencit infeksi *Salmonella typhimurium* + kloramfenikol 130 mg/kgBB). Parameter yang diamati meliputi histopatologi dan jumlah koloni bakteri pada usus halus. Data dianalisis dengan *one way* Anova. Apabila terdapat perbedaan yang signifikan, maka di uji lanjut dengan Duncan.

Hasil penelitian menunjukkan bahwa pemberian ekstrak etanol Patikan kebo (*Euphorbia hirta* L.) setelah dilakukan analisis menggunakan *one way* Anova tidak berpengaruh terhadap ketebalan mukosa usus halus mencit (p=0.167), luas permukaan vili usus halus mencit (p=0.452) dan jumlah koloni bakteri *Salmonella typhimurium* pada usus halus mencit (p=0.248).

ABSTRACT

Musthoza, Fina Syifa'una. 2017. The Effect of Ethanol Extract Patikan Kebo (Euphorbia hirta L.) against Histopathological Picture and The Number of Bacterial Colony of Small Intestinal Mice Infected with Salmonella typhimurium. Thesis. Department of Biology, Faculty of Science and Technology of the State Islamic University of Maulana Malik Ibrahim Malang. Supervisor: drg. Risma Aprinda Kristanti, M.Si dan Mujahidin Ahmad, M.Sc

Keywords: Typhoid fever, *Salmonella typhimurium*, Ethanol Extract Patikan Kebo (*Euphorbia hirta* L.), Histopathology of small Intestine

Typhoid fever is a systemic infectious disease caused by Salmonella typhimurium bacteria in the small intestine. Salmonella typhimurium spreads systemically through the circulation which can cause pathological changes in small intestine and accumulation of bacteria in the small intestine. The ethanol extract Patikan kebo contains bioactive compounds, such as flavonoids, tannins, alkaloids, saponins as an antioxidant and antibacterial, so it can minimize the histopathological changes and the number of colonies of bacteria in the small intestine. The study aims to determine the effect of ethanol extract Patikan kebo (Euphorbia hirta L.) on histopathological picture and the number of bacterial colony of small intestinal mice infected with Salmonella typhimurium.

This research is an experimental research using completely randomized design (CRD) with 5 treatments and 4 replications. Animals used were 8-10 week old male mice, weighing 20-25 grams totaling 20. The condition of typhoid fever done with giving the *Salmonella typhimurium* bacterial infection. The treatment group in this study include K-(normal mice), K+ (*Salmonella typhimurium* infection in mice), P1 (*Salmonella typhimurium* infection in mice+Patikan kebo ethanol extract 500 mg/kg), P2 (*Salmonella typhimurium* infection in mice+ethanol extract Patikan kebo 1000 mg/kg) and P3 (*Salmonella typhimurium* infection in mice+chloramphenicol 130 mg/kg). It uses histopathological parameters observed and the number of colonies of bacteria in the small intestine. Data are analyzed by *one way* Anova. If there are significant differences, then uses Duncan as a further test.

The results showed that ethanol extract Patikan kebo (*Euphorbia hirta* L.) after using *one way* Anova analysis has no effects the thickness of small intestinal mucosa of mice (p=0.167) and the surface villi area of the small intestinal mice (p=0.452), and the number of bacterial colonies of *Salmonella typhimurium* in the small intestinal mice (p=0.248).

مستخلص البحث

مصطزى، فينا شفاءنا، 2017. تأثير إعطاء إكستراك إيتانول فتيكان كبو (Euphorbia L.hirta) الى شكل التشويح المرضي وعدد مستعمرة الجرثوم في المعي الدقيق من الفئران الإصابة Salmonella البرهيم وعدد الجامعي. القسم البيولوجي كلية العلوم والتكنولوجية الجامعة مولنا مالك ابراهيم الإسلامية الحكومية مالانج. المشرف: الدكتور رسما افرندا كرستاني الماجستير و مجاهد احمد الماجستير.

الكلمات الرئيسية: الحمى التيفوئيد، Salmonella typhimurium، إعطاء إكستراك إيتانول فتيكان كبو (Europhobia hirta L.)

الحمى التيفوئيد هو المرض العدوى النظامي الذي سببه الفئران Salmonella typhimurium في المعي الدقيق. قد انتشر Salmonella typhimurium نظاميا من خلال تداول ما يسببه الى تغير المرضي وتجمع الجرثوم في المعي الدقيق. إكستراك إيتانول فتيكان كبو يشتمل على مركب النشطة بيولوجيا مثل مركبات الفلافونويد، والعفص، وقلويدات، والصابونين التي تلعب دورا هاما كالمضادة للأكسدة والمضادة للبكتيريا حتى يستطيع ان يخفض تغير التشريح المرضي وعدد مستعمرة الجرثوم في المعي الدقيق. وهذا البحث الجامعي يهدف لمعرفة تأثير إعطاء إكستراك إيتانول فتيكان كبو مستعمرة الجرثوم في المعي الدقيق من الفئران الإصابة . Salmonella typhimurium.

وهذا البحث من البحث التجريبي المستخدم بالتصميم العشوائي الكاملي (RAL) بخمس العلاجات وأربع المكررات. تجريب الحيوان المستخدم هو الفئران الذكر سنة 8–10 اسابيع، الوزن 20–25 غرام وعدده 20 ذيلا. استخدم الحلل الحمى التيفوئيد بإعطاء العدوي البكتيري Salmonella typhimurium. والقسم العلاجي هذا البحث يحتوي على حلال الفئران الإصابة P1 (Salmonella typhimurium)، P1 (الفئران الإصابة Salmonella بالمستواك إيتانول فتيكان كبو 500 مليغرام/كلوغرام (BB)، P2 (الفئران الإصابة على التشريح و عدد (الفئران الإصابة على التشريح و عدد (BB)، P3 (الفئران الإحابة المستورة الجرثوم في المعي الدقيق. والبيانات تحللت ب one way Anova. حينما يوجد الخلافة الهامة، فبالإختبار المزيد ب Duncan.

BABI

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Salah satu penyakit infeksi yang masih menjadi masalah kesehatan di dunia terutama di negara berkembang adalah demam tifoid. Di dunia tercatat 16 hingga 33 juta kasus per tahun, dan 200-600 ribu angka kematian disebabkan oleh penyakit ini setiap tahunnya. Hampir 80% kasus demam tifoid terjadi di Asia (Zaki and Karande, 2011). Pada tahun 2007, *Communicable Disease Centre* (CDC) dari Indonesia melaporkan bahwa prevalensi untuk demam tifoid adalah 358-810 per 100.000 penduduk dengan 64% terjadi pada anak usia 3-9 tahun (Moehario, 2009). Berdasarkan profil kesehatan Indonesia tahun 2010, penderita demam tifoid yang dirawat inap di rumah sakit sebanyak 41.081 kasus dan 279 diantaranya meninggal dunia (Depkes RI, 2010 dalam Seran, 2015).

Demam tifoid adalah penyakit yang disebabkan oleh infeksi sistemik bakteri Salmonella typhimurium (S. typhimurium) pada usus halus. Salmonella typhimurium merupakan bakteri patogen berbentuk basil gram negatif yang menimbulkan demam tifoid pada mencit dengan lesi organ internal serupa dengan pasien manusia yang menderita demam tifoid. Pada mencit, S. typhimurium menembus sel-sel epitel (terutama sel M) pada mukosa usus halus, menyebar secara sistemik melalui sirkulasi yang menyebabkan terjadinya demam tifoid dengan tanda-tanda infeksi demam, pembesaran peyer's patches dan enteritis usus (Okonko et al, 2010).

Pada saat bakteri *S. typhimurium* mencapai permukaan sel epitel mukosa usus halus mencit, bakteri tersebut akan mengadakan perlekatan pada sel hospes untuk melakukan kolonisasi. Perlekatan dan kolonisasi bakteri pada hospes diperantarai oleh adhesin, yaitu komponen makromolekul yang terdapat pada permukaan sel bakteri yang bertanggungjawab untuk mengenali reseptor khusus pada sel hospes berupa karbohidrat spesifik atau residu peptida pada permukaan sel eukariotik. Pada infeksi oleh Salmonella, Imunoglobin A (IgA) akan menetralisasi antigen dari Salmonella yang dapat menyebabkan perlekatan pada mukosa usus sehingga kemampuan IgA untuk bertranslokasi terhambat dan terjadi akumulasi bakteri *S. typhimurium* pada usus halus (Pavot *et al*, 2012; Monack, 2012).

Gambaran histopatologi pada usus halus dipengaruhi oleh endotoksin dari Salmonella. Endotoksin akan ditangkap oleh antigen presenting cells (APC) untuk disajikan pada sel Th yang akan mensekresikan sitokin sehingga menginduksi proliferasi dan aktivasi makrofag. Makrofag yang teraktivasi mensekresikan sitokin proinflamasi yang menyebabkan sel memproduksi *reactive oxygen species* (ROS) yang bersifat toksik sehingga dapat menimbulkan kerusakan jaringan. Gambaran histopatologi usus halus pada penelitian ini dilihat dari ketebalan mukosa dan luas permukaan vili usus halus. Pada mencit demam tifoid, akan terjadi penurunan ketebalan mukosa dan luas permukaan vili usus halus mencit.

Pengobatan demam tifoid selama ini dilakukan dengan pemberian antibiotik. Namun, saat ini *S. typhimurium* telah berevolusi menjadi resisten terhadap berbagai macam antibiotik sehingga sering terjadi kegagalan terapi

dengan antibiotik. Hal ini mendorong pentingnya penggalian sumber obat-obatan dari bahan alam berupa tumbuhan. Tumbuhan obat memiliki potensi terapeutik yang sangat besar dan efektif dalam pengobatan penyakit infeksi yang dapat mengurangi efek samping disebabkan penggunaan antibakteri sintetik, namun masih banyak yang belum dibuktikan aktivitasnya secara ilmiah.

Al-Quran dalam fungsinya sebagai kitab referensi sains memang tidak perlu diragukan. Di dalamnya terdapat banyak makna tersirat mengenai alam yang membuat ilmuwan tertarik untuk mengkajinya. Qardhawi (1998) mengemukakan bahwa jauh sebelum ilmu pengetahuan dan teknologi modern berkembang pesat seperti zaman ini, Allah telah menerangkan dalam al-Qur'an berabad-abad yang lalu tentang penciptaan keanekaragaman hayati yang diantaranya adalah tumbuhan. Sebagaimana dipaparkan dalam Al-Qur'an surat Asy-Syu'araa' ayat 7:

Artinya: "Dan apakah mereka tidak memperhatikan bumi, berapakah banyaknya kami tumbuhkan di bumi itu pelbagai macam tumbuh-tumbuhan yang baik?" (QS. Asy-Syu'araa': 7).

kata ila/ke pada awal ayat ini apakah mereka tidak melihat ke bumi, merupakan kata yang mengandung makna batas akhir, berfungsi memperluas arah pandangan hingga batas akhir. Ayat ini mengundang manusia untuk mengarahkan pandangan hingga batas kemampuannya. Memandang seluruh bumi dengan bermacam-macam tumbuhan dan keajaiban yang terdapat pada tumbuhan. Interpretasi ilmiah ayat ini ditujukan sebagai perintah kepada manusia untuk meneliti (Shihab, 2002).

Kata *karim* dalam ayat tersebut menggambarkan segala sesuatu yang bersifat baik, dalam hal ini adalah tumbuhan. Allah menumbuhkan berbagai tumbuhan yang baik bukan berarti hanya baik dalam segi morfologi saja, akan tetapi juga baik dan bermanfaat bagi kehidupan manusia termasuk sebagai obat. Sehingga dunia ilmu fitofarmaka dapat dikembangkan seiring perkembangan ilmu pengetahuan saat ini serta dapat dibuat sesuai kebutuhan manusia (as-Sayyid, 2006). Menurut tafsir Nurun Qur'an (Imani, 2005) bahwa Allah telah menciptakan segala macam tumbuhan sebagai tanda-tanda kekuasaan-Nya dan sebagai bahan untuk berfikir agar tercipta kemaslahatan umat.

Salah satu tumbuhan yang potensial digunakan sebagai obat adalah Patikan kebo (*Euphorbia hirta* L.). Patikan kebo adalah tumbuhan yang banyak digunakan sebagai obat di negara-negara kawasan tropis seperti Afrika, Asia, Amerika, dan Australia. Abubakar (2009) melaporkan bahwa herba Patikan kebo dapat digunakan sebagai obat oral untuk melawan infeksi bakteri. Tumbuhan ini dapat bersifat antioksidan dan antibakteri (Hariana, 2006; Kusuma dan Zaky, 2005). Beberapa studi telah menunjukkan bahwa sifat antioksidan dari senyawa tanaman dapat berkorelasi dengan pertahanan stres oksidatif sehingga senyawa antioksidan dapat digunakan untuk melawan kerusakan oksidatif melalui reaksi dengan radikal bebas (Uppala and Reddy, 2014).

Penelitian Titilope *et al* (2012); Kader *et al* (2013); Poornima and Prabakaran (2012); Mamun-Rashid *et al* (2013); Shih and Cherng (2012); Upadhyay *et al* (2010) menyatakan bahwa kemampuan Patikan kebo (*Euphorbia hirta* L.) dalam pencegahan penyakit disebabkan oleh adanya senyawa-senyawa

bioaktif yang terkandung dalam tumbuhan seperti flavonoid, tanin, alkaloid, dan saponin yang berperan utama sebagai penghambat pertumbuhan bakteri patogen. Aktivitas flavonoid sebagai antibakteri dengan membentuk senyawa kompleks terhadap protein ektraseluler yang mengganggu integritas dinding sel bakteri. Flavonoid juga dapat menghambat reaksi oksidasi dengan mengikat ROS. Sebagai antibakteri, tanin dapat mengkerutkan dinding dan membran sel bakteri sehingga bakteri tidak mampu melakukan aktivitas hidup. Alkaloid sebagai antibakteri bekerja dengan merusak komponen penyusun peptidoglikan pada sel bakteri, sehingga menyebabkan kematian bakteri. Saponin memiliki efek antibakteri melalui ikatannya dengan lipid A pada lipopolisakarida yang merusak permeabilitas membran dan menyebabkan lisis pada sel bakteri.

Penelitian Widyaningrum dan Setiawati (2016) memaparkan bahwa ekstrak etanol herba Patikan kebo (*Euphorbia hirta* L.) konsentrasi 50% dapat membunuh bakteri *Salmonella typhi* secara in vitro. Titilope *et al* (2012) melaporkan bahwa ekstrak etanol daun Patikan kebo (*Euphorbia hirta* L.) potensial menghambat pertumbuhan bakteri *Salmonella typhi* pada konsentrasi 100 mg/ml secara in vitro. Sedangkan Srilakshmi *et al* (2012) menyatakan bahwa ekstrak etanol Patikan kebo (*Euphorbia hirta* L.) potensial menghambat pertumbuhan bakteri *Salmonella typhi* pada konsentrasi 100 μg/ml secara in vitro. Prihantiny (2010) menyatakan bahwa dosis aman Patikan kebo pada mencit adalah 500 sampai 1000 mg/kgBB/hari. Berdasarkan hal tersebut, peneliti menggunakan dosis 500 dan 1000 mg/kgBB/hari pada mencit untuk melihat

pengaruh pemberian ekstrak etanol Patikan kebo dalam pengobatan demam tifoid secara in vivo.

Pemberian infeksi bakteri *Salmonella typhimurium* pada penelitian ini sebesar 10⁷ cfu/ml. Hal ini didasarkan pada Kayser *et al* (2005) bahwa dosis infeksi *S. typhimurium* lebih besar dari 10⁶. Pelarut yang digunakan untuk ekstraksi yaitu etanol 70% mengacu pada penelitian Essiett and Okoko (2013) yang menunjukkan bahwa ekstrak etanol 70% dari Patikan kebo (*Euphorbia hirta* L.) mampu mengikat senyawa aktif flavonoid, saponin, dan tanin. Cowan (1999) menyatakan bahwa pelarut etanol dapat mengikat berbagai senyawa aktif, seperti tanin, polifenol, flavonoid, terpenoid, sterol, dan alkaloid. Sukandar *et al* (2011) menyatakan bahwa pembuatan obat herbal secara umum menggunakan pelarut etanol 70%-80%.

Berdasarkan uraian diatas, peneliti beranggapan bahwa mencit yang terinfeksi *S. typhimurium* akan mengalami perubahan histopatologi dan peningkatan jumlah koloni bakteri pada usus halus. Pemberian ekstrak etanol Patikan kebo (*Euphorbia hirta* L.) dapat menghambat pertumbuhan bakteri *S. typhimurium* sehingga meminimalisasi perubahan histopatologi dan jumlah koloni bakeri pada usus halus. Oleh karena itu perlu dilakukan penelitian untuk mengetahui pengaruh pemberian ekstrak etanol Patikan kebo (*Euphorbia hirta* L.) terhadap gambaran histopatologi dan jumlah koloni bakteri usus halus mencit yang diinfeksi *S. typhimurium*.

1.2 Rumusan Masalah

Rumusan masalah pada penelitian ini adalah:

- 1. Apakah ada pengaruh pemberian ekstrak etanol Patikan kebo (*Euphorbia hirta* L.) terhadap ketebalan mukosa dan luas permukaan vili usus halus mencit yang diinfeksi *Salmonella typhimurium?*
- 2. Apakah ada pengaruh pemberian ekstrak etanol Patikan kebo (Euphorbia hirta L.) terhadap jumlah koloni bakteri usus halus mencit yang diinfeksi Salmonella typhimurium?

1.3 Tujuan

Tujuan pada penelitian ini adalah:

- 1. Mendeskripsikan dan menganalisis pengaruh pemberian ekstrak etanol Patikan kebo (*Euphorbia hirta* L.) terhadap ketebalan mukosa dan luas permukaan vili usus halus mencit yang diinfeksi *Salmonella typhimurium*.
- 2. Mendeskripsikan dan menganalisis pengaruh pemberian ekstrak etanol Patikan kebo (*Euphorbia hirta* L.) terhadap jumlah koloni bakteri usus halus mencit yang diinfeksi *Salmonella typhimurium*.

1.4 Hipotesis

Hipotesis pada penelitian ini adalah:

1. Ada pengaruh pemberian ekstrak etanol Patikan kebo (*Euphorbia hirta* L.) terhadap ketebalan mukosa dan luas permukaan vili usus halus mencit yang diinfeksi *Salmonella typhimurium*.

2. Ada pengaruh pemberian ekstrak etanol Patikan kebo (*Euphorbia hirta* L.) terhadap jumlah koloni bakteri usus halus mencit yang diinfeksi *Salmonella typhimurium*.

1.5 Manfaat Penelitian

Penelitian ini diharapkan dapat memberikan manfaat kepada peneliti untuk mengembangkan keilmuan yang telah didapatkan dengan penelitian berdasarkan bahan alam yang terdapat di lingkungan sekitar. Sedangkan manfaat penelitian ini untuk pembaca serta masyarakat luas adalah dapat memberikan informasi tentang pemanfaatan tanaman Patikan kebo (*Euphorbia hirta* L.) dalam mengobati penyakit infeksi demam tifoid.

1.6 Batasan Masalah

Batasan masalah pada penelitian ini adalah:

- 1. Mencit yang digunakan dalam penelitian ini adalah mencit jantan spesies *Mus musculus* galur B albino clone (Balb/c) yang berumur 8-10 minggu dengan berat badan 20-25 gram, belum diberi perlakuan apapun, dalam keadaan sehat yang ditandai gerak aktif dan bulu tidak rontok.
- 2. Biakan murni bakteri *Salmonella typhimurium* diperoleh dari Laboratorium Mikrobiologi Fakultas Kedokteran Universitas Brawijaya Malang.
- 3. Dosis infeksi *Salmonella typhimurium* adalah 10⁷ CFU dengan standard Mc farland yang diberikan sebanyak 100 µl secara intraperitonial.

- 4. Tanaman Patikan kebo (Euphorbia hirta L.) diperoleh dari UPT Materia Medika Batu dan telah mendapatkan surat keterangan identifikasi oleh Laboratorium Taksonomi dan Struktur Tumbuhan UPT Materia Medika Batu Malang.
- 5. Ekstraksi Patikan kebo (*Euphorbia hirta* L.) menggunakan metode maserasi dengan pelarut etanol 70%. Dosis pemberian ekstrak Patikan kebo sebesar 500 mg/kgBB dan 1000 mg/kgBB yang diberikan secara oral.
- 6. Parameter yang digunakan dalam pengamatan gambaran histopatologi usus halus mencit yaitu melalui pengamatan ketebalan mukosa usus halus dan luas permukaan vili usus halus.
- 7. Penghitungan jumlah koloni bakteri dilakukan dengan metode *Total Plate Count* (TPC), dibiakkan pada media *Salmonella Shigella Agar* (SSA) yang diinokulasi dengan usus mencit yang telah dihaluskan dan disuspensi dalam PBS.

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

2.1 Demam Tifoid

2.1.1 Deskripsi

Demam tifoid dikenal juga dengan sebutan *typhus abdominalis*, *typhoid* fever atau enteric fever. Istilah tifoid ini berasal dari bahasa Yunani yaitu typhos yang berarti kabut, karena umumnya penderita sering disertai gangguan kesadaran dari yang ringan sampai yang berat. Demam tifoid ialah penyakit infeksi akut yang biasanya terdapat pada saluran pencernaan (usus halus) dengan gejala demam satu minggu atau lebih disertai gangguan pada saluran pencernaan dan dengan atau tanpa gangguan kesadaran. Demam tifoid merupakan kelompok penyakit yang mudah menular serta menyerang banyak orang sehingga dapat menimbulkan wabah (Parry et al, 2002; Crump et al, 2004).

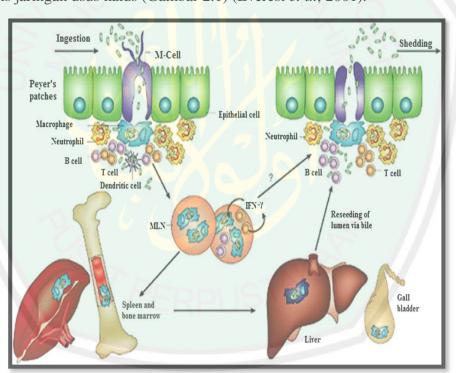
Demam tifoid adalah penyakit infeksi sistemik yang disebabkan oleh bakteri *Salmonella typhi*. Bakteri ini berbentuk batang, gram negatif, tidak membentuk spora, motil, berkapsul dan mempunyai flagella (bergerak dengan rambut getar), tumbuh dengan baik pada suhu optimal 37° C, bersifat fakultatif anaerob dan hidup subur pada media yang mengandung empedu. Bakteri ini dapat hidup sampai beberapa minggu di alam bebas seperti di dalam air, es, sampah dan debu. Bakteri ini dapat mati dengan pemanasan (suhu 60° C) selama 15-20 menit, pasteurisasi, pendidihan dan khlorinisasi (Rahayu, 2013).

Salmonella typhi memiliki endotoksin berupa antigen flagella H, lipopolisakarida (LPS) O antigen, dan polisakarida antigen capsular virulence (Vi) yang ditemukan pada permukaan bakteri. Endotoksin inilah yang memacu pengeluaran sitokin proinflamasi dalam tubuh sehingga dapat menimbulkan gejala klinis (Parry et al, 2002; Fauci et al, 2008; Pegues and Miller, 2012). Salmonella typhi memiliki Outer Membran Protein (OMP) yaitu bagian terluar yang terletak di luar membran sitoplasma dan lapisan peptidoglikan yang membatasi sel dengan lingkungan sekitarnya. OMP sebagian besar terdiri dari protein purin, berperan pada patogenesis demam tifoid dan antigen yang penting dalam mekanisme respon imun host (Kaur and Jain, 2012).

2.1.2 Patogenesis Demam Tifoid

Bakteri Salmonella typhi masuk ke dalam tubuh melalui makanan atau minuman yang terkontaminasi. Sebagian bakteri akan dimusnahkan oleh asam lambung dan sebagian lagi masuk ke usus halus, melekat pada sel mukosa kemudian menginvasi dan menembus dinding usus untuk menginfeksi hospes. Bila respon imunitas humoral mukosa (IgA) usus kurang baik maka bakteri akan menembus sel-sel epitel usus dan selanjutnya ke lamina propria. Di lamina propria bakteri berkembang biak dan difagosit oleh sel-sel fagosit terutama oleh makrofag. Bakteri dapat hidup dan berkembang biak dalam makrofag, kemudian dibawa ke *peyer's pacthes* ileum distal dan ke kelenjar getah bening mesenterika. Melalui duktus torasikus bakteri yang terdapat di dalam makrofag ini masuk ke sirkulasi darah mengakibatkan bakteremia pertama. Saat terjadi bakterimia primer

patogen difagosit oleh makrofag, namun bakteri tidak dapat didegradasi oleh makrofag. Lebih dari itu, makrofag memfasilitasi migrasi bakteri dari sirkulasi darah menuju ke hepar dan limpa. Di organ-organ ini bakteri meninggalkan sel-sel fagosit dan kemudian berkembang biak di luar sel atau ruang sinusoid dan selanjutnya masuk ke sirkulasi darah lagi mengakibatkan bakteremia yang kedua disertai tanda-tanda dan gejala penyakit infeksi sistemik. Melalui sirkulasi darah, bakteri dapat kembali menginfeksi usus menimbulkan inflamasi, ulserasi, dan nekrosis jaringan usus halus (Gambar 2.1) (Everest *et al*, 2001).



Gambar 2.1 Gambaran skematis infeksi *Salmonella typhi* (Denise *et al*, 2004)

Bakteri masuk *peyer's patch* dari permukaan mukosa saluran usus dengan menginvasi sel M-sel-sel epitel khusus yang mengambil dan *transcytose* antigen luminal untuk penyerapan oleh sel-sel imun fagositik, diikuti dengan peradangan dan fagositosis bakteri oleh neutrofil dan makrofag serta perekrutan sel T dan B.

Dalam demam tifoid, Salmonella dapat menargetkan jenis sel inang tertentu, seperti sel-sel dendritik atau makrofag yang mendukung penyebaran melalui limfatik dan aliran darah ke kelenjar getah bening mesenterika (MLNs). Hal ini kemudian menyebabkan transportasi ke kandung kemih limpa, sumsum tulang, hati dan empedu. Bakteri dapat bertahan dalam MLNs, sumsum tulang dan kandung empedu untuk hidup, dan terjadi *reseeding* secara periodik melalui permukaan mukosa saluran empedu dan atau MLNs dari usus halus. Interferon (IFN-γ), yang disekresikan oleh sel T memiliki peran dalam mengendalikan replikasi intraseluler Salmonella. Interleukin-12 (IL-12), dapat meningkatkan produksi IFN-γ dan tumor nekrosis factor (TNF-α) yang berkontribusi terhadap infeksi Salmonella (Denise *et al.*, 2004).

Dalam proses fagositosis, bakteri Salmonella mampu mempertahankan diri sehingga tidak semua bakteri mati. Protein SpIB yang disekresikan Salmonella mengaktivasi caspase-1, yang menyebabkan serangkaian proses yang berujung pada kematian makrofag karena apoptosis. Caspase-1 yang teraktivasi juga memicu protease yang memecah pro-IL-1, yang kemudian menyebabkan pelepasan sejumlah besar IL-1 dari makrofag. Hal ini menguntungkan bakteri karena perpindahan netrofil ke lumen usus menyebabkan celah antar enterosit, yang membuat invasi menjadi lebih mudah. Selain itu, protein SpiC dari Salmonella juga meghambat penyatuan lisosom dengan vesikel fagositik sehingga menghambat fagositosis (Roitt and Delves, 2001).

Fagosit-fagosit yang terinfeksi berkumpul dan membuat sebuah fokus infeksi yang kemudian menjadi lesi patologis yang dikelilingi jaringan normal. Kegagalan untuk membentuk lesi patologis berujung pada pertumbuhan abnormal dan penyebaran bakteri di jaringan yang terinfeksi. Beberapa bakteri lolos dari bentukan lesi patologis ini, kemudian mencapai usus halus (*peyer's patches*) yang komponen utamanya adalah limfosit T dan sel dendritik. Bakteri ini menyebar melalui sistem limfatik manusia, kemudian mencapai jaringan retikuloendotel semisal hepar, lien, limfonodus, sumsung tulang. Di organ-organ ini, *S. typhi* dibunuh melalui proses fagositosis. Bakteri ini lalu akan melakukan kolonisasi di berbagai organ. Tempat kolonisasi utama dari *S. typhi* adalah di usus dan tempat kolonisasi sekunder di jaringan retikuloendotelial dan kantung empedu (Kaur and Jein, 2012; Longo *et al*, 2012; Ribet and Cossart, 2015).

2.1.3 Gejala Klinis Demam Tifoid

Gejala klinis demam tifoid seringkali tidak khas dan sangat bervariasi sesuai dengan patogenesis demam tifoid. Spektrum klinis demam tifoid tidak khas dan sangat lebar, dari asimtomatik atau yang ringan berupa demam disertai diare yang mudah disembuhkan sampai dengan bentuk klinis yang berat baik berupa gejala sistemik demam tinggi, gejala septik yang lain, ensefalopati atau timbul komplikasi gastrointestinal berupa perforasi atau perdarahan usus. Diagnosis definitif penyakit tifus dengan isolasi bakteri dari spesimen yang berasal dari darah penderita. Pengambilan spesimen darah sebaiknya dilakukan pada minggu pertama timbulnya penyakit, karena kemungkinan untuk positif mencapai 80-

90%, khususnya pada pasien yang belum mendapat terapi antibiotik. Pada minggu ketiga kemungkinan untuk positif menjadi 20-25% dan minggu keempat hanya 10-15% (Parry, 2006).

2.1.4 Pencegahan Demam Tifoid

Pencegahan dibagi menjadi beberapa tingkatan sesuai dengan perjalanan penyakit, yaitu pencegahan primer, pencegahan sekunder, dan pencegahan tersier (Sudoyo *et al*, 2009).

1. Pencegahan Primer

Pencegahan primer dapat dilakukan dengan cara imunisasi dengan vaksin yang dibuat dari *strain S. typhi* yang dilemahkan, seperti vaksin oral Ty 21 a vivotif berna, vaksin parenteral sel utuh: typa bio farma, *K vaccine* (acetone in activated) dan L vaccine (heat in activated-phenol preserved)), dan vaksin polisakarida typhim Vi aventis pasteur merrieux. Pencegahan primer juga dapat dilakukan dengan mengkonsumsi makanan sehat agar meningkatkan daya tahan tubuh, peningkatan higeni makanan dan minuman melalui cara-cara yang bersih dalam pengolahan dan penyajian makanan sejak awal pengolahan sampai penyajian untuk dimakan, dan perbaikan sanitasi lingkungan.

2. Pencegahan Sekunder

Pencegahan sekunder dapat dilakukan dengan mendiagnosa penyakit secara dini dan mengadakan pengobatan yang tepat melalui pemeriksaan laboratorium. Terdapat tiga metode untuk mendiagnosa penyakit demam tifoid, yaitu diagnosa klinik, mikrobiologik (pembiakan kuman) dan serologik (uji

widal, uji ELISA). Pencegahan sekunder dapat berupa penemuan penderita maupun *carrier* secara dini melalui peningkatan usaha surveilans demam tifoid, perawatan umum dan nutrisi serta pemberian antibiotik.

Obat-obat antimikroba yang sering digunakan untuk mengobati demam tifoid adalah kloramfenikol, tiamfenikol, ampisillin, amoksisilin, golongan fluorokuinolon, kotrimoksazol, sefalosporin generasi ketiga, kortikosteroid. Saat ini sering ditemukan strain yang resisten terhadap kloramfenikol dan antibiotika lain yang umum digunakan untuk demam tifoid. Berikut ini tabel standar interpretasi diameter zona hambatan antibiotika (Tabel 2.1).

Tabel 2.1 Standar interpretasi diameter zona hambatan antibiotika

Agen Antimikroba	Disk Potency	Diameter Zona Hambat (mm) dan equivalent MIC breakpoint (μg/mL)		
		Susceptible	In <mark>e</mark> rmediate	Resistant
Ampisilin	10 μg	≥17 mm	14-16 mm	≤13 mm
		(≤8 μg/mL)	$(16 \mu g/mL)$	(≥32 μg/mL)
Kloramfenikol	30 μg	≥18 mm	13-17 mm	≤12 mm
	6 1	(≤8 μg/mL)	$(16 \mu g/mL)$	(≥32 µg/mL)
Trimethoprim-	1,25/23,75	≥16 mm	11-15 mm	≤10 mm
sulfamethoxazol	μg	(≤2/38	$(4/76 \mu g/mL)$	(≥8-152
(Cotrimoxazol)	7	μg/mL)		μg/mL)
Asam nalidixat	30 μg	≥19 mm	14-18 mm	≤13 mm
		(≤8 μg/mL)	$(16 \mu g/mL)$	(≥32 μg/mL)
Siprofloxaxin	5 μg	≥21 mm	16-20 mm	≤15 mm
		(≤1 μg/mL)	$(2 \mu g/mL)$	(≥4 μg/mL)

(Sumber: BOPP, 2003)

3. Pencegahan Tersier

Pencegahan tersier adalah upaya yang dilakukan untuk mengurangi keparahan akibat komplikasi. Apabila telah dinyatakan sembuh dari penyakit demam tifoid sebaiknya tetap menerapkan pola hidup sehat, sehingga imunitas tubuh tetap terjaga dan dapat terhindar dari infeksi ulang demam tifoid. Pada

penderita demam tifoid yang *carier* perlu dilakukan pemerikasaan laboratorium pasca penyembuhan untuk mengetahui masih ada atau tidaknya kuman.

2.2 Bakteri Salmonella typhimurium

Dalam al-Quran Allah berfirman mengenai penciptaan makhluk-makhluk kecil yang secara implisit dapat diartikan bahwa bakteri termasuk didalamnya, sebagaimana dijelaskan dalam surat Al-Baqarah (2) ayat 26 yang berbunyi:

Artinya: "Sesungguhnya Allah tiada segan membuat perumpamaan berupa nyamuk atau yang lebih rendah dari itu. Adapun orang-orang yang beriman, maka mereka yakin bahwa perumpamaan itu benar dari Tuhan mereka, tetapi mereka yang kafir mengatakan: "Apakah maksud Allah menjadikan ini untuk perumpamaan?". Dengan perumpamaan itu banyak orang yang disesatkan Allah, dan dengan perumpamaan itu (pula) banyak orang yang diberi-Nya petunjuk. Dan tidak ada yang disesatkan Allah kecuali orang-orang yang fasik" (QS. Al-Baqarah: 26).

Dalam tafsir Al-Maraghi (1993), yang dimaksud dengan yang lebih kecil dibandingkan nyamuk adalah sesuatu yang lebih kecil bentuknya dibandingkan nyamuk. Misalnya bakteri, yang tidak bisa dilihat dengan mata telanjang dan hanya bisa dilihat dengan bantuan mikroskop. Terkait perumpamaan tersebut, *S. typhimurium* merupakan bakteri patogen yang dapat menyebabkan penyakit meskipun ukurannya tergolong sangat kecil. Namun, walaupun bersifat patogen,

di sisi lain bakteri ini dapat dijadikan sebagai agen terapi kanker sehingga menarik untuk dikaji secara ilmiah, namun dalam penelitian ini hanya dibahas terkait patogenitas bakteri *S. typhimurium*.

2.2.1 Klasifikasi

Klasifikasi bakteri *Salmonella typhimurium* menurut Brooks *et al* (2013) sebagai berikut:

Kingdom: Bacteria

Filum : Proteobacteria

Kelas : Gamma proteobacteria

Ordo : Enterobacterales

Famili : Enterobacteriaceae

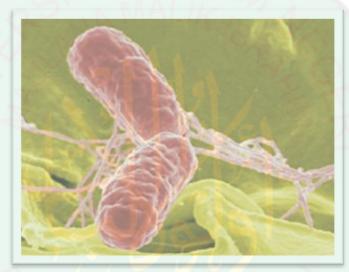
Genus : Salmonella

Spesies : Salmonella typhimurium

2.2.2 Morfologi

Salmonella typhimurium adalah bakteri basil gram negatif yang termasuk dalam famili Enterobacteriaceae. Bakteri ini tidak membentuk spora, bersifat motil dengan menggunakan flagel peritrik, mampu tumbuh pada media nutrient agar, dan bersifat fakultatif anaerob serta fakultatif intrasel. Bakteri ini memiliki kemampuan memfermentasi dextrosa, maltosa dan manitol dengan menghasilkan H₂S dan gas, namun tidak dapat memfermentasikan sukrosa dan laktosa, mampu mereduksi nitrat menjadi nitrit, dan oksidase negatif (Eisenstein, 2000).

Salmonella typhimurium memiliki gambaran mikroskopis yang sama seperti Salmonella typhi, yaitu bakteri basil gram negatif. Dosis infeksi bagi S. typhi adalah 10² hingga 10³, sedangkan S. typhimurium membutuhkan dosis yang lebih besar yaitu lebih dari 10⁶. Salmonella typhimurium dapat tumbuh pada suhu optimum antara 35-43° C dan pH pertumbuhan 6-8. Morfologi S. typhimurium dapat dilihat pada gambar 2.2 (Kayser et al, 2005).



Gambar 2.2 Bakteri Salmonella typhimurium

Salmonella typhimurium dapat diisolasi pada laboratorium mikrobiologi dengan menggunakan beberapa media pertumbuhan, diantaranya media low selective (MacConkey, Deoxycholate Agar), intermediate selective (Salmonella Shigella Agar (SSA), Hektoen agar) dan highly selective (Bismuth Sulfite Agar (BSA), Selenite Agar dengan brilliant green). Salmonella typhimurium akan bernilai negatif pada tes indol, voges proskauer dan urease; dan memberikan hasil positif pada methyl red, citrate dan motility test (Kayser et al, 2005).

Salmonella tumbuh pada media SSA dengan koloni yang berwarna transparan dengan titik hitam pada bagian tengah koloni karena produksi H₂S. Jika ditanam pada medium BSA, maka akan terjadi reaksi antara ferrosulfat dan bismuth sulfit pada medium dengan H₂S yang dihasilkan oleh bakteri sehingga menimbulkan koloni yang berwarna hitam (*black jet colony*) dan memiliki *bright sheen*. Sedangkan pada medium MacConkey, koloni *S. typhimurium* akan muncul *colorless* atau kuning pucat. Karakteristik koloni Salmonella dapat dilihat pada Tabel 2.2 (Hossain, 2002).

Tabel 2.2 Karakteristik Koloni Salmonella

Media	Karakteristik koloni
Agar darah	S. typhi dan paratyphi: non hemolitik, koloni putih
MacConkey	Koloni kecil, tidak berwarna atau kuning pucat, tidak memfermentasi laktosa
Salmonella Shigella Agar	Tidak memfermentasi laktosa, koloni tengah hitam (kecuali <i>S. paratyphi</i> A, tengahnya tidak hitam)
Desoxycholate agar	Tidak memfermentasi laktosa, koloni tengah hitam (kecuali <i>S. paratyphi</i> A, tengahnya tidak hitam)
Xylose-lysine deoxycholate agar	Koloni merah transparan, bagian tengah hitam (kecuali <i>S. paratyphi</i> A, tengahnya tidak hitam)
Hektoen enteric agar	Koloni hijau transparan, bagian tengah hitam (kecuali S. paratyphi A, tengah tidak hitam)
Bismuth sulfite agar	Koloni hitam

(WHO, 2003)

2.2.3 Penentu Patogenisitas

Secara garis besar, faktor virulensi Salmonella terdiri dari antigen permukaan, daya invasi, endotoksin, sitotoksin, dan enterotoksin. Peran masingmasing faktor virulensi menyebabkan *S. typhimurium* mampu menimbulkan berbagai sindrom dalam tubuh inang yang berbeda. *Salmonella typhimurium* merupakan bakteri patogen yang memiliki kemampuan untuk bertransmisi, melekat pada sel inang, invasi sel dan jaringan inang, serta menghindari sistem imun inang (Ribet and Cossart, 2015).

2.2.3.1 Antigen Permukaan

Merupakan kemampuan bakteri untuk menempel pada reseptor sel inang dan bertahan hidup secara intraseluler. Bakteri patogen dan nonpatogen mampu menempel dengan tingkat spesifitas yang tinggi pada jaringan tertentu karena adanya adhesin. Adhesin adalah suatu struktur khusus pada permukaan sel bakteri yang dapat mengikat situs reseptor komplementer pada permukaan sel inang. Fimbriae atau pili pada permukaan bakteri penting bagi pembentukan biofilm, kolonisasi, dan penempelan awal pada sel inang meskipun sedikit yang diketahui tentang potensi virulensinya (Prescott *et al*, 2002; Dzen *et al*, 2010).

Salmonella memiliki dua antigen utama yaitu antigen O somatik dan antigen H flagelar. Lipopolisakarida (LPS) merupakan komponen utama dinding sel bakteri yang berperan menjaga permeabilitas membran serta membantu bakteri beradaptasi terhadap perubahan lingkungan luar. LPS tersusun atas antigen O, inti polisakarida, dan endotoksin lipid A, yang menghubungkannya dengan *outer membrane*. Antigen O, yang berada pada bagian paling luar dari

kompleks LPS bertanggung jawab dalam respon imunitas adaptif dalam tubuh, melindungi bakteri dari komplemen tubuh, deterjen dan antibiotik. *Salmonella typhimurium* memiliki kemampuan mengendalikan antigen O yang berpengaruh pada perubahan konformasinya, sehingga antibodi lebih sulit untuk mengenali. Lipid A tersusun dari dua *phosphorylated glucosamines* yang terikat dengan asam lemak dan berperan menentukan toksisitas bakteri (Raetz and Whitfield, 2002). Lipid A dapat dikenali oleh *Toll Like Receptor* 4 (TLR-4) yang menginduksi respon imunitas alamiah (Hoshino *et al*, 1999).

Sebagian besar strain Salmonella bergerak menggunakan flagella. Jika diberi antisera yang spesifik terhadap flagella maka bakteri akan mengalami aglutinasi dan menghambat pergerakannya. Antigen H dapat muncul sebagai salah satu dari fase antigenic mayor yaitu fase-1 (fase spesifik) atau fase-2 (fase nonspesifik). Antigen flagellar (H) *S. typhimurium* memiliki 2 fase, yang disebut fase-1 dan fase-1,2. Keberadaan fimbria tipe-1 telah ditunjukkan oleh beberapa Salmonella. Namun demikian, organisme yang memiliki fimbria ini hanya sedikit lebih virulen daripada organisme yang tidak memiliki fimbria tipe-1. Pada *S. typhimurium*, selain fimbria tipe-1 (*mannose-binding fimbriae*) ada tiga macam fimbria lain yang telah diketahui yaitu *plasmid encoded fimbriae*, *long polar fimbriae* dan *thin aggregative fimbriae*. Telah dibuktikan bahwa *multiple fimbrial adhesin* ini diperlukan sebagai faktor virulensi utuh dari *S. typhimurium* pada mencit (Dzen *et al*, 2010).

2.2.3.2 Daya Invasi

Salmonella typhimurium bisa menembus lapisan epitel usus halus dengan cara invaginasi pada mikrovili yang akan membesar dan menyatu bersamaan dengan masuknya bakteri tersebut melalui brush border. Setelah memasuki epitel usus, terjadi degenerasi brush border dan ruffling pada membran sel. Selanjutnya, terjadi proses internalisasi bakteri dan terbentuknya Salmonella containing vacuole. Kemudian bakteri berpenetrasi melewati sel epitel masuk ke lamina propria. Setelah penetrasi organisme difagosit oleh makrofag, berkembang biak, dan dibawa oleh makrofag ke organ tubuh lain. Hal ini memicu infiltrasi sel-sel neutrofil pada area yang terinfeksi sehingga menimbulkan terjadinya inflamasi di usus (Dzen et al, 2010).

Salmonella typhimurium dapat merusak permukaan penghubung yang menyatukan sel epitel dan melakukan penetrasi pada barrier epitel melalui radang interseluler. Pada peyer's patches terjadi pembengkakan berwarna merah muda di akhir minggu I, namun permukaan mukosa tetap utuh. Kelenjar limfe mesenterium juga membesar dan terdapat area nekrotik serta hemoragik. Pada akhir minggu III dasar ulkus meluas sampai lapisan otot, permukaan usus tertutup serosa dan bisa menjadi peritonitis fibrosa (Dzen et al, 2010).

2.2.3.3 Endotoksin

Endotoksin merupakan lipopolisakarida kompleks yang ditemukan pada *outer cell membrane* yang bertanggung jawab sebagai pengorganisasi dan stabilitas membran. Jika sel mengalami lisis, sistem imun hospes menganggap lipopolisakarida sebagai sinyal untuk memulai respon imun non spesifik.

Endotoksin berperan pada patogenesis infeksi Salmonella selama stadium bakteremia dari demam tifoid. Endotoksin bertanggung jawab atas terjadinya demam yang tampak pada penderita penyakit demam tifoid (Ciraci *et al*, 2010).

Lipopolisakarida dalam aliran darah pada awalnya berikatan dengan protein-protein plasma khusus yang dinamakan *LPS-binding proteins*, yang kemudian menempel pada makrofag dan monosit serta sel-sel retikuloendotelial sistem (RES). Hal ini akan menyebabkan produksi dari sitokin IL-1, IL-6, dan TNF serta pengaktifan komplemen dan rangkaian koagulasi. Secara klinis atau eksperimental dapat menimbulkan gejala-gejala seperti demam, leukopenia dan hipoglikemia; hipertensi dan syok sebagai akibat gangguan perfusi organ-organ vital (misalnya otak, jantung, ginjal), koagulasi intravaskuler, dan terjadinya kematian disebabkan oleh disfungsi organ yang berlebihan (Prescott *et al*, 2002; Dzen *et al*, 2010).

2.2.3.4 Enterotoksin

Enterotoksin merupakan kelompok eksotoksin yang bekerja secara spesifik pada usus. Enterotoksin Salmonella adalah *cell associated* dan tidak diekskresikan secara ekstraseluler. *Salmonella typhimurium* yang diinfeksikan pada hewan coba dapat menyebabkan ileitis berat. Enterotoksin menyebabkan pengeluaran berlebihan cairan ke dalam lumen usus yang dapat memperparah diare dan muntah. Selain enterotoksin, *S. typhimurium* juga menghasilkan sitotoksin yang penting dalam proses invasi dan pertahanan terhadap destruksi seluler (Dzen *et al*, 2010).

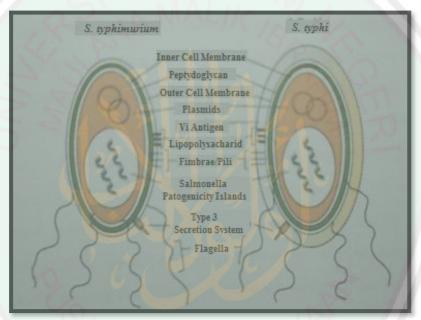
2.2.4 Adhesi dan Kolonisasi

Ketika bakteri mencapai permukaan sel hospes, bakteri tersebut akan mengadakan perlekatan pada sel hospes untuk melakukan kolonisasi. Kejadian ini penting pada area permukaan saluran pencernaan terutama usus. Kolonisasi pada jaringan hospes merupakan tahap awal yang diperlukan dalam menstabilkan infeksi oleh bakteri patogen. Bakteri memproduksi beberapa tipe faktor perlekatan untuk memediasi perlekatan pada hospes. Ada dua strategi bakteri untuk mengadakan perlekatan pada permukaan mukosa hospes, yaitu melalui pili atau fimbrae dan afimbrial adhesin (Santoso, 2002).

Perlekatan dan kolonisasi bakteri pada hospes diperantarai oleh adhesin, yang bertanggungjawab untuk mengenali reseptor khusus pada sel hospes. Reseptor ini biasanya berupa karbohidrat spesifik atau residu peptida pada permukaan sel eukariotik, sedangkan adhesin bakteri merupakan komponen makromolekul yang terdapat pada permukaan sel bakteri. Sejumlah besar adhesin merupakan spesifik glikoprotein atau glikolipid dan dikenal sebagai lektin. Lektin akan meningkatkan bakteri ke *carbohydrate moieties* dari glikoprotein atau glikolipid yang terdapat pada sel epitel atau sel lain dari hospes. Lektin biasanya berbentuk struktur fimbrae, kapsul atau komponen outer membran dari bakteri gram negatif (Wu, 1996).

Pili adalah struktur filamen pada permukaan sel bakteri yang terdiri atas sebagian besar subunit pengulangan protein tunggal. Pili mengikat satu adhesin yang berfungsi berikatan pada reseptor seluler pada hospes (*colonizing factor*), umumnya terdapat pada ujung atau sepanjang tubuh dari struktur pili yang

berperan penting dalam virulensi bakteri melalui proses interaksi dengan sel hospes (Starks, 2006). Perlekatan antara bakteri dengan sel hospes molekul pili begitu kuat, tetapi ikatan antara pili dan hospes cukup spesifik. Protein pili secara umum berperan pada patogenitas bakteri gram negatif terutama kelompok *Enterobacteriaceae*. Struktur pili bakteri *S. typhimurium* dan *S. typhi* dapat dilihat pada Gambar 2.3 (Salyers, 2002).



Gambar 2.3 Struktur Bakteri *S. typhimurium* dan *S. typhi* (de Jong *et al*, 2012)

2.3 Tumbuhan Obat dalam Perspektif Islam

Indonesia merupakan negara *mega biodiversity* yang mempunyai keanekaragaman dan kekayaan flora berlimpah. Dari 40.000 jenis tumbuhan yang ada di dunia, lebih dari 30.000 jenis tumbuh di Indonesia baik tumbuh liar maupun yang sudah dibudidayakan, dan sekitar 9.600 spesies diketahui berkhasiat sebagai obat (Depkes RI, 2007). Keanekaragaman dan kekayaan tersebut

merupakan suatu anugerah besar yang diberikan Allah kepada manusia. Salah satu manfaat keanekaragaman tumbuhan yaitu sebagai tumbuhan obat. Hal ini sebagaimana dijelaskan dalam al-Quran surat Thahaa (20) ayat 53 yang berbunyi:

Artinya: "Yang telah menjadikan bagimu bumi sebagai hamparan dan yang telah menjadikan bagimu di bumi itu jalan-jalan, dan menurunkan dari langit air hujan. Maka kami tumbuhkan dengan air hujan itu berjenis-jenis dari tumbuh-tumbuhan yang bermacam-macam" (QS. Thahaa: 53).

Menurut tafsir Jalalain (2007), lafadz azwaaja yang berarti beranekaragam atau bermacam-macam, maksudnya berbeda-beda warna, bau dan rasa. Lafadz azwaaja jamak dari lafad zauj berarti berpasang-pasangan. Allah menciptakan segala sesuatu yang ada di bumi berpasang-pasangan seperti adanya penyakit diturunkan pula obatnya. Hal ini merupakan fenomena alam yang merupakan bagian dari tanda-tanda kekuasaan Allah bagi orang-orang yang memikirkannya. Rasulullah bersabda:

إِنَّ اللَّهَ لَمْ يَنْزَلْ دَاءً إِلَّا وَأَنْزَلَ لَهُ دَوَاءً جَهِلَهُ مَنْ جَهِلَهُ وَعَلِمَهُ مَنْ عَلِمَهُ (رواه احمد)

Artinya: "Sesungguhnya Allah tidak menurunkan penyakit, melainkan telah menurunkan pula obatnya. (Hanya saja) tidak mengetahui bagi orang yang tidak mengetahuinya dan mengetahui bagi orang yang mengetahuinya". (HR. Ahmad1/377, 413 dan 453. Dan hadits ini dishahihkan dalam Ash-Shahihah no. 451).

Al-Quran disebut juga ayat qauliyah (tanda kekuasaan yang tertulis) senantiasa menyeru manusia untuk bertafakkur merenungi ayat kauniyah (tanda kekuasaan Allah wang tercipta), dalam hal ini adalah alam semesta. Allah atidak menjelaskan secara detail tentang segala sesuatu di dalam al-Quran, tetapi Allah memberikan gambaran besar, pemantik dan juga petunjuk agar manusia menggunakan akal mereka untuk memikirkan ciptaan-Nya. Allah dalam wahyu-Nya tidak membuat pernyataan yang saintifik, tetapi menunjukkan tandatanda (ayat-ayat) berupa fenomena alam dan ciptaan-Nya. Salah satu unsur alam yang terpenting bagi kehidupan manusia adalah tumbuh-tumbuhan.

Manusia dan tumbuh-tumbuhan sangat erat kaitannya dalam kehidupan. Banyak sekali manfaat yang didapatkan oleh manusia dari tumbuh-tumbuhan, namun masih banyak tumbuh-tumbuhan yang belum diketahui manfaatnya. Allah menciptakan manusia dan memuliakannya sebagai makhluk yang paling istimewa karena dikaruniai akal pikiran. Oleh karena itu, manusia hendaknya mau memikirkan tentang kejadian langit dan bumi beserta rahasia dan manfaat yang terkandung didalamnya yang menunjukkan pada hikmah yang tinggi, ilmu yang sempurna, dan kemampuan yang utuh. Keberadaan tumbuh-tumbuhan merupakan berkah dan nikmat dari Allah yang diberikan kepada makhluk-Nya. Al-Quran telah menggariskan tentang beragam manfaat yang bisa diambil oleh manusia dari berbagai macam tumbuhan yang diciptakan oleh Allah . Allah berfirman dalam al-Quran surat Al- Jaatsiyah (45) ayat 13 yang berbunyi:

وَسَخَّرَ لَكُر مَّا فِي ٱلسَّمَـٰوَاتِ وَمَا فِي ٱلْأَرْضِ جَمِيعًا مِّنْهُ ۚ إِنَّ فِي ذَالِكَ لَأَيَـٰتِ لِقَوْمِ يَتَفَكَّرُونَ ﴾

Artinya: "Dan Dia telah menundukkan untukmu apa yang di langit dan apa yang di bumi semuanya, (sebagai rahmat) daripada-Nya. Sesungguhnya pada yang demikian itu benar-benar terdapat tanda-tanda (kekuasaan Allah) bagi kaum yang berfikir" (QS. Al-Jaatsiyah: 13).

Menurut tafsir Jalalain (2007), bahwa Allah telah menundukkan apa yang ada di langit berupa matahari, bulan, bintang-bintang, planet, air hujan dan apa yang ada di bumi berupa tumbuh-tumbuhan, binatang-binatang, sungai-sungai dan lain-lainnya. Semua itu ditundukkan oleh Allah untuk dimanfaatkan oleh manusia dalam menjamin kebutuhan hidup. Nikmat tersebut merupakan tandatanda yang menunjukkan kemahakuasaan Allah bagi orang-orang yang mau merenungkan ayat-ayat tersebut.

Salah satu tumbuhan yang bermanfaat sebagai obat yaitu Patikan kebo (Euphorbia hirta L.). Seluruh bagian tumbuhan Patikan kebo dapat digunakan untuk mengobati berbagai penyakit, diantaranya demam tifoid, disentri, asma, dan bronkitis. Rasulullah memerintahkan berobat bagi yang sakit dengan pengobatan yang halal, sesuai dengan syari'at islam karena Allah menciptakan penyakit lengkap dengan obatnya.

إِنَّ اللَّهَ أَنْزَلَ الدَّاءَ وَالدَّوَاءَ، وَجَعَلَ لِكُلِّ دَاءٍ دَوَاءٌ فَتَدَاوَوْا وَلاَ تَدَاوَوْا بِحَرَامٍ (رواه ابو داوود)

Artinya: "Sejatinya Allah menurunkan penyakit dan juga penawarnya. Dan menjadikan setiap penyakit ada penawarnya, karena itu (bila kalian sakit) berobatlah dan janganlah kalian berobat dengan sesuatu yang haram" (HR. Abu Dawud).

Pada dasarnya Allah menurunkan penyakit disertai dengan obatnya. Suatu penyakit dapat sembuh atas izin dari Allah , tetapi untuk mencapai kesembuhan tersebut tentunya harus dengan usaha yang maksimal. Rasulullah bersabda sebagai berikut:

Artinya: "Berobatlah karena sesungguhnya Allah tidak menurunkan suatu penyakit, melainkan pula telah menurunkan obatnya, kecuali satu penyakit saja yaitu penyakit pikun" (HR. Ahmad, Abu Dawud, At-Tirmidzi).

Rasulullah dalam proses pengobatan menggunakan tumbuhan seperti pengobatan tradisional yang memanfaatkan tumbuhan sebagai obat tradisional. Sebagaimana dijelaskan dalam hadits, Rasulullah bersabda yang artinya: Thalhah berkata, "Rasulullah pernah diberi buah Safrijal lalu beliau bersabda, "ambillah buah itu karena dapat merelaksasikan hati" (HR. Ibnu Majah). Hadits tersebut menunjukkan bahwa lingkungan dan manusia tidak dapat dipisahkan antara satu dengan yang lainnya, dalam hal ini tumbuhan yang dapat bermanfaat sebagai obat bagi manusia.

2.4 Patikan Kebo (Euphorbia hirta L.)

2.4.1 Sistematika Tanaman

Sistematika tanaman Patikan kebo (*Euphorbia hirta* L.) dalam dunia tumbuhan sebagai berikut (Tjitrosoepomo, 2002):

Divisi : Spermatophyta

Sub divisi: Angiospermae

Kelas : Dicotyledonae

Ordo : Euphorbiales

Family: Euphorbiaceae

Genus : Euphorbia

Spesies : Euphorbia hirta L.

Tanaman Patikan kebo (*Euphorbia hirta* L.) banyak dijumpai di berbagai daerah di Indonesia karena tumbuh di daerah tropis, ditemukan di rerumputan, tepi jalan, sungai, kebun, dan pekarangan rumah. Patikan kebo (*Euphorbia hirta* L.) berasal dari Amerika Tengah dan secara luas dibudidayakan di seluruh daerah tropis, terutama di barat, tengah, dan timur Afrika (Adedapo *et al*, 2005).

Nama lain dari Patikan kebo adalah *Euphorbia hirta* L.; patikan; kukon-kukon (Jawa), gendong anak; gelang susu (Jakarta), nanangkaan (Sunda), kaksekakan (Madura), Sosonongo (Halamahera), suma ibi; isu gibi (Tidore), isu gibi (Maluku), isu maibi (Ternate), da fei yang cao (Cina), daun biji kacang (Melayu), Uporbia pilulifera (Sumatra) (Hariana, 2006).

2.4.2 Morfologi Tanaman



Gambar 2.4 Tanaman Euphorbia hirta L.

Patikan kebo (*Euphorbia hirta* L.) termasuk dalam famili Euphorbiaceae, merupakan tanaman terna tegak atau memanjat, tinggi 6-60 cm, percabangan selalu keluar dari dekat pangkal batang dan tumbuh lurus ke atas, jarang yang tumbuh mendatar dengan permukaan tanah. Batang lunak, beruas, berbentuk bulat silinder, berbulu, bergetah putih, dan berwarna hijau kecoklatan. Akar jenis tunggang dengan akar tambahan yaitu serabut akar yang muncul dari pangkal batang, memiliki tudung akar yang berfungsi untuk menembus tanah dan membentuk percabangan yang seluas-luasnya. Akar berwarna kecoklatan dan berambut (Prajapati *et al.*, 2003).

Daun Patikan kebo (*Euphorbia hirta* L.) letaknya berlawanan, berbentuk jorong meruncing sampai tumpul, panjang helai daun 5 mm sampai 10 cm, lebar 5-25 mm, tepi bergigi, sering terdapat noda yang berwarna ungu, berambut jarang, panjang tangkai daun 2-4 mm. Perbungaan bentuk bola dengan garis tengah lebih kurang 1 cm keluar dari ketiak daun, bergagang pendek 4-15 mm, berwarna dadu

pucat atau merah kecoklatan, bunga terdiri dari 5 bunga bercabang seling, masingmasing terdiri dari 4 bunga jantan. Buah memiliki bentuk seperti kapsul dengan 3 tonjolan bulat, berambut, tumbuh bersama bunganya yang muncul di ketiak daun. Biji kecil, berbentuk bulat, berwarna merah kecoklatan, dan tidak berambut (Prajapati *et al*, 2003).

2.4.3 Kandungan Kimia

Tumbuhan merupakan salah satu ciptaan Allah yang banyak manfaatnya bagi manusia. Di dalam tumbuhan tersimpan lebih dari 10.000 senyawa organik yang menghasilkan metabolit sekunder dengan struktur molekul dan aktivitas biologik yang beraneka ragam, memiliki potensi yang baik untuk dikembangkan menjadi obat. Lebih dari 1000 spesies tumbuhan dapat dimanfaatkan sebagai bahan baku obat. Bahkan tanaman yang dianggap liar juga mempunyai potensi dalam bidang farmakologi sebagaimana halnya Patikan kebo (*Euphorbia hirta* L.) (Radji, 2005).

Patikan kebo (*Euphorbia hirta* L.) mengandung unsur kimia, diantaranya xanthortamin, getahnya mengandung euphorbora, herba mengandung senyawa polifenol (seperti asam galat), flavonoid dan saponin dan pada bunga terdapat *elagic acid*. Patikan kebo (*Euphorbia hirta* L.) juga mengandung unsur kimia alkaloid, tanin, asam organik palmitat oleat, asam lanolat, terpenoid cufosterol, tarakserol, tarakseron, myricil alcohol, friedlin, betha amyin, β -amyrin β -eufol, β -sitosterol, euforbol, triterpenoid eufol, tirukalol, eufostrerol, dan hentriacontane (Kusuma dan Zaky, 2005).

2.4.4 Khasiat Tanaman

Patikan kebo (*Euphorbia hirta* L.) banyak digunakan masyarakat sebagai pengobatan gangguan pencernaan (disentri, *intestinal parasitosis*), gangguan pernafasan (asma, bronkitis, *hay fever*), dan konjungtivitis (Kumar *et al*, 2010). Patikan kebo efektif dalam pengobatan penyakit infeksi dan dapat mengurangi efek samping (Suresh *et al*, 2008). Di timur, tengah, dan barat Afrika, tanaman ini digunakan untuk mengobati asma, bisul, luka kulit, luka infeksi, dan dapat digunakan sebagai antipruritik, antisplasmodik, antiinflamasi, antibakteri, diuretik, obat penurun panas, dan pencahar. Patikan kebo dapat dibuat obat melibatkan senyawa-senyawa kimia yang terkandung didalamnya seperti tanin, flavonoid (terutama *quercitrin* dan *myricitrin*), alkaloid, saponin, dan triterpenoid (terutama *taraxerone* dan 11α, 12 α-oxidotaraxterol) (Abubakar, 2009).

2.4.5 Senyawa Fitokimia Patikan Kebo

Senyawa fitokimia memberikan aroma khas, rasa dan warna tertentu bagi tanaman dalam berintegrasi dengan lingkungan. Sebagai komponen bioaktif, fitokimia memberikan dampak yang nyata pada proses metabolisme secara endogen dan eksogen. Analisis fitokimia dari Patikan kebo mengungkapkan adanya gula pereduksi, alkaloid, flavonoid, sterol, tanin dan triterpenoid di seluruh tanaman. Studi epidemiologis telah mengungkapkan bahwa polifenol, termasuk flavonoid, memberikan perlindungan yang signifikan terhadap perkembangan beberapa penyakit kronis seperti penyakit jantung, kanker, diabetes, infeksi, penuaan, dan asma (Chen, 1991; Comalada *et al*, 2005).

2.4.5.1 Flavonoid

Flavonoid merupakan senyawa metabolit sekunder yang terdapat pada tanaman hijau kecuali alga. Flavonoid termasuk senyawa fenolik alam yang potensial sebagai antioksidan dan mempunyai bioaktivitas sebagai obat. Flavonoid dapat ditemukan pada batang, daun, bunga, dan buah. Senyawa flavonoid berwarna merah, ungu, biru, dan sebagian berwarna kuning dalam tumbuhan (Arifin, 1986).

Flavonoid menjadi senyawa pereduksi yang baik, menghambat banyak reaksi oksidasi, baik secara enzim maupun non enzim. Flavonoid bertindak sebagai penampung yang baik bagi radikal hidroksi dan superhidroksi, sehingga dapat melindungi lipid membran terhadap reaksi yang merusak. Flavonoid merupakan senyawa polar karena mempunyai sejumlah gugus hidroksil yang tak tersulih atau suatu gula sehingga akan larut dalam pelarut polar seperti etanol, methanol, butanol, aseton dan air (Harborne, 1987). Jenis konstituen penting dari Euphorbia hirta adalah flavonoid termasuk euphorbianin, quercetin, quercitrin, quercitol, dan turunannya yang mengandung rhamnose, quercetinrhamoside, asam chlorophenolic, rutin, leucocyanidin, leucocyanidol, myricitrin, cyanidin 3,5-diglucoside, pelargonium 3,5-diglucoside, dan, camphol (Huang et al, 2012).

2.4.5.2 Tanin

Tanin merupakan senyawa metabolit sekunder yang banyak terdapat di dalam tumbuhan berpembuluh khususnya dalam jaringan kayu, selain itu banyak terdapat pada bagian daun (Harborne, 1987). Tanin tergolong senyawa polifenol dengan karakteristiknya yang dapat membentuk senyawa kompleks dengan makromolekul lainnya. Tanin dapat membentuk kompleks senyawa yang irreversibel dengan prolin yang merupakan suatu protein lengkap yang berefek pada penghambatan sintesis protein untuk pembentukan dinding sel (Agnol *et al*, 2003). Secara *in vivo* tanin memiliki aktivitas antibakteri dengan menghambat enzim yang diproduksi oleh bakteri untuk mendegradasi *mucin* (Dewi dkk, 2014). Menurut Titilope *et al* (2012), secara medis tanin berperan penting dalam pengobatan jaringan ulserasi meradang.

2.4.5.3 Alkaloid

Alkaloid merupakan golongan terbesar senyawa metabolit sekunder pada tumbuhan. Alkaloid dapat ditemukan dalam berbagai bagian tumbuhan seperti biji, daun, ranting dan kulit kayu (Harbone, 1987). Alkaloid biasanya didapati sebagai garam organik pada tumbuhan dalam bentuk senyawa padat berbentuk kristal dan kebanyakan tidak berwarna. Pada daun dan buah segar biasanya keberadaan alkaloid memberikan rasa pahit. Alkaloid mempunyai kegiatan fisiologis yang menonjol sehingga banyak digunakan dalam pengobatan (Robinson, 1995).

2.4.5.4 Saponin

Saponin merupakan glukosida yang larut dalam air dan etanol, tetapi tidak larut dalam eter. Saponin memiliki efek antibakteri melalui ikatannya dengan lipid A pada lipopolisakarida (LPS) yang mengganggu permeabilitas membran sel sehingga dapat mengubah struktur dan fungsi membran serta denaturasi protein membran dengan keluarnya berbagai komponen penting dari dalam sel

bakteri yaitu protein, asam nukleat dan nukleotida sehingga membran sel akan rusak dan lisis. Saponin juga dapat menghambat proses inflamasi di dalam tubuh (Ganiswarna *et al*, 2003).

2.5 Ekstraksi Tanaman Patikan Kebo dengan Metode Maserasi

Ekstraksi merupakan proses pemisahan dua zat atau lebih menggunakan pelarut yang tidak saling campur. Berdasarkan fase yang terlibat, terdapat dua jenis ekstraksi, yaitu ekstraksi cair-cair dan ekstraksi padat-cair. Pemindahan komponen dari padatan ke pelarut pada ekstraksi padat-cair melalui tiga tahapan, yaitu difusi pelarut ke pori-pori padatan atau ke dinding sel, di dalam dinding sel terjadi pelarutan padatan oleh pelarut, dan tahapan terakhir adalah pemindahan larutan dari pori-pori menjadi larutan ekstrak. Tujuan ekstraksi bahan alam adalah untuk menarik komponen kimia yang terdapat pada bahan alam. Ekstraksi ini didasarkan pada prinsip perpindahan massa komponen zat ke dalam pelarut, dimana perpindahan mulai terjadi pada lapisan antar muka kemudian berdifusi masuk ke dalam pelarut (Harborne, 1987).

Proses pemisahan senyawa dalam simplisia menggunakan pelarut tertentu sesuai dengan sifat senyawa yang dipisahkan. Pemisahan pelarut berdasarkan "like dissolved like", artinya suatu senyawa polar akan larut dalam pelarut polar. Ekstraksi dapat dilakukan dengan bermacam-macam metode tergantung dari tujuan ekstraksi, jenis pelarut yang digunakan dan senyawa yang diinginkan. Metode ekstraksi dipilih berdasarkan beberapa faktor seperti sifat dari bahan, obat

dan daya penyesuaian dengan tiap macam metode ekstraksi serta kepentingan dalam memperoleh ekstrak yang sempurna (Ansel dan Howard, 2005).

Salah satu metode ekstraksi bahan alam yaitu metode maserasi. Maserasi adalah metode perendaman. Penekanan utama pada maserasi adalah tersedianya waktu kontak yang cukup antara pelarut dan jaringan yang diekstraksi. Maserasi merupakan proses perendaman sampel dengan pelarut organik yang digunakan pada suhu ruang. Proses ini sangat menguntungkan dalam isolasi senyawa bahan alam karena dengan perendaman akan terjadi pemecahan dinding dan membran sel akibat perbedaan tekanan di dalam dan di luar sel sehingga metabolit sekunder yang ada dalam sitoplasma akan terlarut dalam pelarut organik dan ekstraksi senyawa akan sempurna, karena dapat diatur lama perendaman yang dilakukan. Metode maserasi dapat menghasilkan ekstrak dalam jumlah yang banyak serta terhindar dari perubahan kimia senyawa-senyawa tertentu karena proses pemanasan (Voight, 1995).

Pemilihan pelarut untuk proses maserasi akan memberikan efektifitas yang tinggi dengan memperhatikan kelarutan senyawa bahan alam pelarut tersebut. Pelarut yang digunakan dapat berupa air, etanol, air-etanol, metanol atau pelarut lain. Secara umum pelarut etanol merupakan pelarut yang paling banyak digunakan dalam proses isolasi senyawa organik bahan alam karena dapat melarutkan seluruh golongan metabolit sekunder (Voight, 1995).

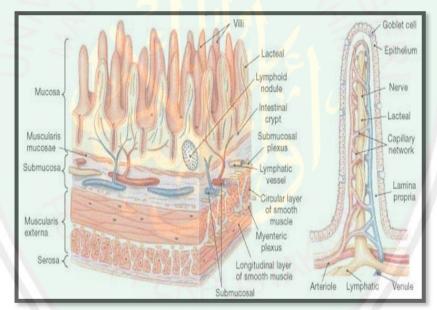
Etanol merupakan kelompok alkohol dimana molekulnya mengandung gugus hidroksil (OH) yang berikatan dengan atom karbon. Biasa disebut dengan etil alkohol, hidroksiean atau alkohol. Etanol merupakan pelarut organik yang bersifat polar, diproduksi melalui fermentasi gula, karbohidrat, dan pati. Etanol digunakan untuk mengestraksi senyawa-senyawa aktif yang bersifat antioksidan dan antibakteri pada suatu bahan. Beberapa penelitian melaporkan bahwa pelarut etanol lebih baik daripada air, metanol maupun pelarut lain dalam mengekstraksi senyawa antioksidan maupun antibakteri (Lewis, 1993).

Pelarut yang umum digunakan dalam penelitian berdasarkan tingkat kepolarannya yaitu pelarut etanol 70%. Pemilihan pelarut etanol 70% karena lebih mudah dan mampu melarutkan hampir semua zat baik yang bersifat polar, semipolar dan nonpolar. Etanol 70% sebagai penyaring dapat memperbaiki stabilitas bahan pelarut dan sangat efektif dalam menghasilkan jumlah bahan aktif yang optimal, dimana bahan pengotor hanya dalam skala kecil turut dalam cairan pengekstraksi (Lewis, 1993).

2.6 Histologi Usus Halus

Usus halus merupakan bagian saluran pencernaan yang sangat penting karena didalamnya terjadi proses pencernaan makanan dan penyerapan sari-sari makanan. Usus halus berukuran sangat panjang yang terbagi dalam tiga bagian yaitu duodenum, jejunum, dan ileum. Duodenum merupakan bagian terpendek dari usus halus, dimulai dari bulbo duodenale dan berakhir di ligamentum treitz. Setelah duodenum, terdapat jejunum dan ileum yang digantungkan dalam tubuh dengan mesenterium (Arya dkk, 2012).

Permukaan usus halus yang sangat luas (akibat involusi kompleks kripta dan vili) menyebabkan saluran usus halus rentan sebagai tempat kolonisasi dan masuknya agen patogen. Beberapa patogen menyerang permukaan epitel usus bahkan sampai dapat menembus epitel usus. Pertahanan fisik pada usus halus manusia dan hewan di antaranya adalah lapisan epitel, mikroflora normal, dan lendir yang disekresikan oleh sel goblet. Lendir di permukaan mukosa usus akan mencegah patogen menyerang epitel. Struktur histologi usus halus dapat dilihat pada gambar 2.5 (David *et al*, 2006).



Gambar 2.5 Histologi Usus Halus (David et al., 2006)

Dinding usus halus pada pengamatan histologi tersusun atas 4 lapisan, yaitu (Junqueira dan Carneiro, 2007):

1. Tunika serosa

Tunika serosa merupakan lapisan terluar dari usus halus kelanjutan dari peritoneum yang terdiri atas pembuluh darah dan limfe serta terbentuk dari selapis pipih sel-sel mesothelial di atas jaringan ikat longgar.

2. Tunika muskularis

Tunika muskularis terdiri dari dua lapisan otot polos. Sebelah luar letaknya longitudinal dan sebelah dalam sirkuler. Antara kedua lapisan terdapat plexus mysentericus Auerbach (simpul saraf Auerbach) yang berperan dalam aktivitas peristaltik usus halus.

3. Tunika Submukosa

Tunika submukosa terdiri atas serat kolagen, elastik, dan retikuler. Lapisan ini banyak mengandung pembuluh darah dan simpul saraf Meissner. Pada lapisan ini, khusus di daerah duodenum terdapat kelenjar Brunner yang bermuara ke kripta Lieberkuhn melalui duktus sekretorius.

4. Tunika Mukosa

Tunika mukosa merupakan lapisan dinding yang paling dalam. Terdiri dari tiga lapisan yakni lapisan dalam adalah muskularis mukosa, lapisan tengah adalah lamina propria, dan lapisan terdalam terdiri dari selapis sel-sel epitel yang melapisi kripta dan vili. Lapisan mukosa sangat berperan pada proses penyerapan obat. Mukosa usus halus berbentuk lipatan-lipatan yang disebut valvula conniventes yang berfungsi sebagai permukaan penyerapan dan penuh dengan vili (Johnson, 2011).

Vili tersusun atas kumpulan sel epitel silindris selapis yang berjejer dengan *brush border* di mukosa vili dan jaringan ikat longgar lamina propria. Di daerah duodenum vili membentuk daun menjari yang berlapis-lapis. Di daerah jejunum vili lebih pendek daripada di daerah duodenum, ceruk-ceruk juga lebih dangkal, memiliki banyak sel goblet pada permukaan vilinya. Di

daerah ileum vili paling pendek dan berbentuk jari, memiliki lebih sedikit sel goblet namun dilengkapi dengan jaringan limfatik yang besar disebut *peyer's patches*, terletak di lamina propria dan submukosa usus halus, ditutupi oleh epitel khusus yang disebut sel M (membranous/microfoid sel). *Peyer's patches* berperan dalam pengawasan kekebalan lumen usus dan memfasilitasi respon imun dalam mukosa (Junqueira dan Carneiro, 2007).

Di bagian bawah vili, terdapat kripta dan kelenjar Liberkuhn yang terdiri atas stem sel, sedikit sel absorptif, sel goblet, sel paneth dan sel enteroendokrin. Sel epitel vili mengandung filamen aktin dan meiosin yang berfungsi untuk pergerakan mikrovili, serta mengandung jaringan terminal sebagai reseptor perlekatan mikroba (Inamoto *et al*, 2008).

Mukosa terdiri dari dua macam sel epitel yaitu sel *enterocyte* dan sel goblet. Sel *enterocyte* berbentuk silinder, ramping, pilar-pilarnya tersusun seperti lempeng, berfungsi sebagai penyerap air dan nutrisi. Sel goblet berbentuk bulat gembung, berfungsi memproduksi mukus yang melindungi mukosa terhadap getah lambung dan enzim proteolitik serta berperan dalam penyerapan makanan (absorpsi). Adanya sel goblet memberi perlindungan permukaan usus halus dari zat toksik yang masuk ke dalam tubuh dan mukus yang dilepaskan oleh sel goblet akan mengurangi perlekatan zat toksik pada mukosa usus. Sel goblet tersebar diantara sel *enterocyte*. Sel ini makin ke posterior usus makin banyak dijumpai (Johnson, 2011).

Membran mukosa adalah lingkungan yang unik dimana banyak spesies mikroorganisme yang berbeda dapat hidup dan berekspresi. Membran mukosa dalam suatu tubuh berkontak langsung dengan lingkungan luar dan terkolonisasi oleh mikroorganisme berbeda dalam jumlah besar. Permukaan mukosa dilindungi oleh banyak mekanisme pertahanan yang memastikan perlindungan efektif dengan memproduksi imunoglobulin A (IgA), mukus, dan kriptoprotektif peptida. Mikroorganisme dapat mempengaruhi struktur mukosa, fungsi, dan perkembangan sistem imun. Mikroorganisme usus berfungsi sebagai aktivitas metabolik yang mampu menyimpan energi dan nutrisi yang dibutuhkan oleh epitel usus, serta perlindungan terhadap serangan mikroorganisme patogen (Harish dan Varghese 2006).

Allah telah menciptakan segala sesuatu di bumi ini dalam keadaan seimbang. Begitu pula dengan tubuh manusia yang diciptakan dengan seimbang. Sebagaimana firman Allah dalam surah Al-Infithar ayat 7-8 yang berbunyi:

Artinya: "Yang telah menciptakan kamu lalu menyempurnakan kejadianmu dan menjadikan (susunan tubuh)mu seimbang. Dalam bentuk apa saja yang Dia kehendaki, Dia menyusun tubuhmu" (QS. Al-Infithar: 7-8).

 dan seimbang sesuai dengan fungsinya. Salah satunya yaitu usus halus yang memiliki peran penting dalam proses pencernaan makanan dan penyerapan sari-sari makanan. Oleh karena itu, kesehatan usus halus perlu dijaga agar dapat menjalankan fungsinya dengan baik dan terhindar dari berbagai macam penyakit.

2.7 Penghitungan Jumlah Koloni Bakteri Metode Cawan

Metode hitungan cawan didasarkan pada anggapan bahwa setiap sel yang dapat hidup akan berkembang menjadi suatu koloni. Jumlah koloni yang muncul pada cawan merupakan suatu indeks jumlah mikroba yang hidup terkandung dalam sampel. Hal yang perlu dikuasai dalam hal ini adalah teknik pengenceran. Setelah inkubasi, jumlah koloni masing-masing cawan diamati. Untuk memenuhi persyaratan statistik, cawan yang dipilih untuk dihitung mengandung 30-300 koloni. Jumlah mikroba dalam sampel ditentukan dengan mengalikan jumlah koloni dengan faktor pengenceran pada cawan yang bersangkutan (Waluyo, 2010)

Prinsip dari metode hitungan cawan adalah jika sel mikroba yang masih hidup ditumbuhkan pada medium, maka sel mikroba tersebut akan berkembang biak dan membentuk koloni yang dapat dilihat langsung, dan kemudian dihitung tanpa menggunakan mikroskop. Metode hitungan cawan memiliki keuntungan antara lain hanya sel yang masih hidup yang dapat dihitung, beberapa jenis mikroba dapat dihitung sekaligus, dapat digunakan untuk isolasi dan identifikasi mikroba karena koloni yang terbentuk mungkin berasal dari satu sel mikroba dengan penampakan pertumbuhan spesifik (Waluyo, 2010).

Metode hitungan cawan memiliki kekurangan antara lain hasil perhitungan tidak menunjukkan jumlah sel mikroba yang sebenarnya karena beberapa sel yang berdekatan mungkin akan membentuk satu koloni, medium dan kondisi yang berbeda mungkin menghasilkan nilai yang berbeda, mikroba yang ditumbuhkan harus dapat tumbuh pada medium padat dan membentuk koloni yang kompak, jelas dan tidak menyebar, serta memerlukan persiapan dan waktu inkubasi relatif lama sehingga pertumbuhan koloni dapat dihitung (Waluyo, 2010).

Metode hitungan cawan dapat dibedakan atas dua cara yaitu metode tuang (pour plate) dan metode sebar/permukaan (spread plate). Pada metode tuang, sejumlah sampel (1 ml atau 0,1 ml) dari pengenceran yang dikehendaki dimasukkan ke dalam cawan petri, kemudian ditambah agar cair steril yang telah didinginkan (47-50° C) sebanyak 15-20 ml dan digoyangkan supaya sampelnya menyebar. Pada metode permukaan, terlebih dahulu dibuat agar cawan kemudian sebanyak 0,1 ml sampel yang telah diencerkan dipipet pada permukaan agar tersebut. Kemudian diratakan dengan batang gelas melengkung yang steril. Jumlah koloni dalam sampel dapat dihitung sebagai berikut (Waluyo, 2010):

Koloni per ml = Jumlah koloni per x 1 atau per gram cawan Faktor pengenceran

Laporan dari hasil menghitung dengan cara hitungan cawan menggunakan suatu standar yang disebut *Standard Plate Count* (SPC) sebagai berikut (Waluyo, 2010):

- Cawan yang dipilih dan dihitung adalah yang mengandung jumlah koloni antara 30-300. Jika tidak ada yang memenuhi syarat yang dipilih yang jumlahnya mendekati 300.
- Beberapa koloni yang bergabung menjadi satu merupakan suatu kumpulan koloni yang besar dimana jumlah koloninya diragukan dapat dihitung sebagai satu koloni.
- 3. Suatu deretan rantai koloni yang terlihat sebagai suatu garis tebal dihitung sebagai satu koloni.
- 4. Tidak ada koloni yang menutup lebih besar dari setengah luas *petri disk*; koloni demikian dinamakan *spreader*.
- 5. Perbandingan jumlah bakteri hasil pengenceran yang berturut-turut antara pengenceran yang lebih besar dengan pengenceran sebelumnya; jika sama atau lebih kecil dari 2 hasilnya dirata-rata. Tetapi jika lebih besar dari 2 yang dipakai jumlah mikroba dari hasil pengenceran sebelumnya.
- 6. Jika dengan ulangan setelah memenuhi syarat hasilnya dirata-rata.

Dalam SPC ditentukan cara pelaporan dan perhitungan koloni sebagai berikut (Waluyo, 2010):

1. Hasil yang dilaporkan hanya terdiri dari dua angka yakni angka pertama (satuan) dan angka kedua (desimal). Jika angka ketiga sama dengan atau lebih besar daripada 5, harus dibulatkan satu angka lebih tinggi pada angka kedua. Sebagai contoh, didapatkan 1,7x10⁴ unit koloni/ml atau 2,0x10⁶ unit koloni/gram.

- 2. Jika pada semua pengenceran dihasilkan kurang dari 30 koloni per cawan petri, berarti pengenceran yang dilakukan terlalu tinggi. Karena itu, jumlah koloni pada pengenceran yang terendah yang dihitung. Hasilnya dilaporkan sebagai kurang dari 30 dikalikan dengan besarnya pengenceran, tetapi jumlah yang sebenarnya harus dicantumkan di dalam tanda kurung.
- 3. Jika pada semua pengenceran dihasilkan lebih dari 300 koloni pada cawan petri, berarti pengenceran yang dilakukan terlalu rendah. Karena itu, jumlah koloni pada pengenceran yang tertinggi yang dihitung. Hasilnya dilaporkan sebagai lebih dari 300 dikalikan dengan faktor pengenceran, tetapi jumlah yang sebenarnya harus dicantumkan di dalam tanda kurung.
- 4. Jika jumlah cawan dari dua tingkat pengenceran dihasilkan koloni dengan jumlah antara 30 dan 300, dan perbandingan antara hasil tertinggi dan terendah dari kedua pengenceran tersebut lebih kecil atau sama dengan dua, dilaporkan rata-rata dari kedua nilai dengan memperhitungkan faktor pengencerannya. Jika perbandingan antara hasil tertinggi dan terendah lebih besar daripada 2, yang dilaporkan hanya hasil yang terkecil.
- 5. Jika digunakan dua cawan petri (duplo) per pengenceran, data yang diambil harus dari kedua cawan tersebut, tidak boleh dari satu. Oleh karena itu, harus dipilih tingkat pengenceran yang menghasilkan kedua cawan duplo dengan koloni antara 30 dan 300.

BAB III

METODE PENELITIAN

3.1 Rancangan Penelitian

Penelitian tentang pengaruh ekstrak etanol Patikan kebo (*Euphorbia hirta* L.) terhadap gambaran histopatologi dan jumlah koloni usus halus mencit yang diinfeksi *S. typhimurium* merupakan penelitian eksperimental laboratorium dengan menggunakan Rancangan Acak Lengkap (RAL) dengan 5 perlakuan dan 4 ulangan. Kelompok kontrol negatif (-) yakni mencit jantan normal, tanpa pemberian ekstrak etanol *Euphorbia hirta* L. dan tanpa infeksi *S. typhimurium*, kelompok kontrol positif (+) yakni mencit jantan normal dengan infeksi *S. typhimurium*, tanpa pemberian ekstrak etanol *Euphorbia hirta* L. dan kelompok perlakuan yakni kelompok dengan infeksi *S. typhimurium* dan pemberian ekstrak etanol *Euphorbia hirta* L. dosis 500 mg/kgBB dan 1000 mg/kgBB serta kelompok dengan infeksi *S. typhimurium* dan pemberian kloramfenikol dosis 130 mg/kgBB.

Jumlah sampel yang dibutuhkan dihitung dengan rumus p (n-1) ≥ 15, p merupakan jumlah perlakuan dan n adalah jumlah sampel per kelompok. Pada penelitian ini, jumlah perlakuan adalah 5 sehingga besar sampel didapatkan dari nilai n sebagai berikut (Solimun, 2001):

 $P(n-1) \ge 15$

 $5n-5 \ge 15$

 $n \ge 4$

Jumlah sampel minimal yang dibutuhkan adalah 20 ekor mencit. Namun, berdasarkan penelitian Yamamoto *et al* (2010) mengenai ketahanan mencit terhadap infeksi *S. typhimurium*, dilaporkan bahwa dalam waktu 12 hari, 9 mencit dari 14 mencit mati (kematian 60%). Oleh sebab itu, pada penelitian ini jumlah total mencit yang digunakan adalah 32 ekor sesuai perhitungan sebagai berikut.

- = 20 mencit + (60% x 20 mencit)
- =20 + 12 mencit
- = 32 mencit

3.2 Waktu dan Tempat Penelitian

Penelitian ini dilaksanakan pada bulan Juli-Oktober 2016 bertempat di:

- 1. Laboratorium Mikrobiologi Fakultas Sains dan Teknologi Universitas Islam Negeri Maulana Malik Ibrahim Malang untuk peremajaan bakteri S. *typhimurium* dan penghitungan jumlah koloni bakteri S. *typhimurium*.
- 2. Laboratorium Biosistem Fakultas Sains dan Teknologi Universitas Islam Negeri Maulana Malik Ibrahim Malang untuk pemeliharaan hewan coba, pemberian infeksi *S. typhimurium* dan pemberian terapi ekstrak etanol Patikan kebo (*Euphorbia hirta* L.).
- 3. Laboratorium Patologi Anatomi Fakultas Kedokteran Universitas Brawijaya untuk pembuatan preparat histologi.
- Laboratorium Optik Fakultas Sains dan Teknologi Universitas Islam Negeri Maulana Malik Ibrahim Malang untuk pengamatan preparat histologi.

3.3 Variabel Penelitian

Variabel yang diamati dalam penelitian ini adalah

Variabel bebas : Pemberian infeksi bakteri S. typhimurium dan pemberian

ekstrak etanol Patikan kebo (Euphorbia hirta L.) dengan

dosis 500 mg/kgBB dan 1000 mg/kgBB serta pemberian

kloramfenikol dengan dosis 130 mg/kgBB.

Variabel tergantung: Histopatologi dan jumlah koloni bakteri S. typhimurium di

usus halus.

Variabel kendali : 1. Jenis mencit: Mencit (Mus musculus) strain Balb/c, jantan,

usia 8-10 minggu, berat badan 20-25 gram, gerak aktif dan

bulu tidak rontok.

2. Cara pemeliharaan mencit: Mencit dikelompokkan sesuai

dengan berat badan secara acak, diberi makan pelet SP dan

air minum PAM secara ad libitum.

3.4 Alat dan Bahan Penelitian

3.4.1 Alat Penelitian

Alat-alat yang digunakan dalam penelitian ini adalah kandang bak plastik, kawat, tempat makan dan minum mencit, seperangkat alat bedah, timbangan analitik, mikropipet 100-1000 μl, *blue tip*, abocath 1 ml 18 G, spuit oral 1 cc, *hand glove*, masker, objek glass, deck glass, kertas saring, penyaring buchner, pipet tetes, spatula, corong kaca, cawan petri, tabung reaksi, rak tabung reaksi, erlenmeyer, gelas ukur, beaker glass, flakon, cuvet, mortar-mortil, gunting, pinset,

klem, bunsen, jarum ose, *rotary evaporator*, mikroskop komputer, mikrotom, inkubator, *hot plate magetic stirrer*, autoklaf, Laminar Air Flow (LAF), shaker water bath, vortex, spektrofotometer, karet gelang, kertas HVS bekas, kapas, kain kasa, tissue, kertas label, aluminium foil.

3.4.2 Bahan Penelitian

Bahan-bahan yang digunakan dalam penelitian ini adalah mencit (*Mus musculus*) Balb/C model demam tifoid, pakan mencit pellet SP, air PAM, serutan kayu, biakan murni bakteri *Salmonella typhimurium*, ekstrak Patikan kebo (*Euphorbia hirta* L.), kloramfenikol, medium *Salmonella Shigella Agar* (SSA), medium *Luria Bertani Broth*, etanol PA 70%, aquades, alkohol 70%, larutan paraformaldehyde (PFA) 4%, larutan PBS, EDTA, NaCl 0,85%, NaCl fisiologis 0,9%, larutan formalin 4%, bahan untuk *processing* jaringan (alkohol 70%, 80%, 90%, 95%; xylol; parafin; larutan propylene murni), bahan untuk pengecatan HE (xylol; alkohol 100%, 95%, 90%, 85%, 75%; hematoxillin; eosin).

3.5 Prosedur Penelitian

Prosedur penelitian yang dilakukan sebagai berikut:

3.5.1 Persiapan Hewan Coba

Sebanyak 32 ekor mencit diaklimatisasi di dalam laboratorium selama 2 minggu sebelum perlakuan untuk menyesuaikan kondisi berat badan mencit yang akan digunakan dalam penelitian. Selama proses aklimatisasi mencit diberi makan pelet SP dan air minum PAM secara *ad libitum*. Setelah aklimatisasi, ditimbang

berat badan mencit dan dilakukan pengelompokan sesuai kode kandang kelompok perlakuan dengan distribusi mencit dengan berat badan secara acak.

3.5.2 Pembuatan Ekstrak Etanol Patikan Kebo (Euphorbia hirta L.)

Simplisia Patikan kebo (*Euphorbia hirta* L.) ditimbang sebanyak 400 gram, kemudian diekstraksi dengan menggunakan metode maserasi. Pelarut yang digunakan untuk ekstraksi yaitu etanol 70%. Perbandingan antara bahan dengan pelarut 1:4. Proses ekstraksi dilakukan dengan cara merendam daun Patikan kebo sebanyak 400 gram dengan pelarut sebanyak 1600 ml selama 24 jam. Kemudian ekstrak disaring sehingga terpisah filtrat dari ampasnya (filtrat 1), dan sisanya diekstrak kembali selama 24 jam dengan 1600 ml etanol 70% (filtrat 2). Filtrat 1 dan 2 yang telah didapat diproses menggunakan mesin *rotary evaporator* pada suhu 45° C hingga seluruh pelarutnya habis menguap dan hanya tersisa ekstrak yang berbentuk pasta. Ekstrak hasil rotary dikumpulkan, lalu diencerkan sesuai dengan konsentrasi yang diinginkan.

3.5.3 Persiapan Bakteri Salmonella typhimurium

1. Sterilisasi Alat dan Bahan

a. Sterilisasi kering

Sterilisasi kering meliputi cara sterilisasi dengan api langsung dan cara sterilisasi dengan oven pemanas.

1). Sterilisasi dengan api langsung, sterilisasi ini dilakukan terhadap peralatan seperti jarum ose, pinset, spatel, mulut tabung biakan, dan

- batang pengaduk. Sesudah disterilkan peralatan tersebut didinginkan terlebih dahulu sebelum digunakan.
- 2). Sterilisasi dengan oven pemanas, oven pemanas digunakan untuk sterilisasi peralatan gelas yang tidak berskala seperti cawan petri, tabung reaksi, dan pipet. Alat-alat yang akan disterilkan dimasukkan ke dalam oven setelah suhu mencapai 160°C selama 1-2 jam.

b. Sterilisasi basah

Sterilisasi basah dilakukan menggunakan autoklaf. Peralatan yang disterilkan dengan sterilisasi basah diantaranya sterilisasi medium, gelas ukur, beaker glass, dan erlenmeyer. Proses sterilisasi ini dilakukan pada suhu 121° C dengan tekanan 1 atm selama 15 menit.

2. Pembuatan Media Salmonella Shigella Agar (SSA)

Ditimbang media SSA sebanyak 60 gram kemudian dimasukkan dalam beaker glass dan dilarutkan ke dalam 1000 ml aquades lalu dimasukkan ke dalam erlenmeyer. Selanjutnya larutan SSA dihomogenkan dengan cara dipanaskan diatas hot plate selama 15 menit. Setelah homogen, disterilkan dalam autoklaf pada suhu 121°C dengan tekanan 1 atm selama 15 menit.

3. Pembuatan Media Luria Bertani Broth

Ditimbang media *Luria Bertani Broth* sebanyak 25 gram, kemudian dimasukkan dalam beaker glass dan dilarutkan ke dalam 1000 ml aquades lalu dimasukkan ke dalam erlenmeyer. Selanjutnya larutan dihomogenkan dengan cara dipanaskan diatas *hot plate* selama 15 menit. Setelah homogen, disterilkan dalam autoklaf pada suhu 121°C dengan tekanan 1 atm selama 15 menit.

4. Pembiakan Bakteri Salmonella typhimurium

Isolat bakteri *S. typhimurium* dibiakkan pada cawan petri yang berisi media SSA dan diinkubasi selama 24 jam. Setelah 24 jam, diambil 1 ose bakteri dan dimasukkan dalam tabung reaksi yang telah berisi NaCl 0,85%, dibuat seri pengenceran sampai 10⁻⁶. Selanjutnya diambil 1 ml suspense bakteri dan disebarkan diatas media SSA hingga merata. Diinkubasi pada suhu 37° C selama 24 jam.

5. Persiapan Suspensi Uji Salmonella typhimurium

Biakan bakteri *S. typhimurium* diambil dan dimasukkan ke dalam tabung reaksi steril yang berisi media *Luria Bertani Broth*, kemudian diinkubasi selama 24 jam. Setelah itu diambil 1 ml dari media cair *Luria Bertani Broth* yang telah diinkubasi selama 24 jam dan dipindahkan ke dalam 9 ml media *Luria Bertani Broth* baru. Selanjutnya pada media *Luria Bertani Broth* baru dilakukan spektrofotometri dengan panjang gelombang 600 nm untuk mengetahui Optical Density (OD) dari suspensi. Untuk mendapatkan konsentrasi *S. typhimurium* sebesar 10⁷ cfu/ml (sesuai standard McFarland 0.5) menurut Murray *et al* (1999) dilakukan perhitungan sebagai berikut:

$$N_1 \times V_1 = N_2 \times V_2$$

Keterangan:

 N_1 = Konsentrasi bakteri hasil spektrofotometri (OD₆₀₀ = 1.9 cfu/ml)

 V_1 = Volume bakteri yang akan ditambah pengencer (ml)

 N_2 = Konsentrasi bakteri yang dibutuhkan untuk infeksi $(1x10^7 \text{ cfu/ml})$

 V_2 = Volume bakteri yang diperlukan (20 ml untuk 20 ekor mencit)

Dari perhitungan tersebut diperoleh volume bakteri yang akan ditambah pengencer (V_1) didapatkan hasil 10 ml yang diambil dari larutan stok yang dilakukan spektrofotometri OD_{600} ditambahkan pengencer (*Luria Bertani Broth*) hingga volume bakteri 20 ml. Maka didapatkan volume bakteri *S. typhimurium* dengan konsentrasi $1x10^7$.

3.5.4 Infeksi Salmonella typhimurium dan Uji Konfirmasi

Dosis infeksi *S. typhimurium* menurut Kayser *et al* (2005) yaitu lebih besar dari 10⁶ cfu/ml. Pada penelitian ini digunakan dosis infeksi sebesar 10⁷ cfu/ml. Infeksi *S. typhimurium* dilakukan setelah proses aklimatisasi yaitu pada hari ke-15 sesuai kelompok perlakuan. Setelah didapatkan jumlah sel bakteri 10⁷ sel/ml, tahap berikutnya dilakukan sentrifugasi 10.000 rpm selama 10 menit pada suhu 25° C. Pellet yang diperoleh diresuspensi dengan 3 ml larutan PBS steril. Suspensi yang diperoleh kemudian diinjeksikan pada mencit sebanyak 100 μl 1x secara intraperitonial dan dilakukan uji konfirmasi.

Uji konfirmasi dilakukan untuk menentukan ada atau tidaknya bakteri *S. typhimurium* yang menginfeksi darah. Mencit positif terinfeksi *S. typhimurium* menunjukkan adanya koloni tengah berwarna hitam dengan jumlah koloni lebih dari 10 (WHO, 2003). Uji konfirmasi dilakukan pada hari ke-3 setelah infeksi, hal ini didasarkan pada masa inkubasi *S. typhimurium* yaitu 2x24 jam. Uji konfirmasi dilakukan mengacu pada penelitian Basyaruddin (2015) dan Dyszel *et al* (2010), dengan cara mengambil darah mencit sebanyak 100 μl dari ekor, darah yang telah diambil dimasukkan dalam mikrotube yang telah diisi 3 μl EDTA (larutan

antikoagulan). Darah dari mikrotube dimasukkan pada tabung reaksi yang telah diisi medium *Luria Bertani Broth* sebanyak 5 ml, dan diinkubasi pada suhu 37°C selama 24 jam sambil dishaker dengan kecepatan 120 rpm. Selanjutnya darah yang telah dicampur dengan media *Luria Bertani Broth* dituangkan ke dalam cawan petri yang telah berisi media SSA, dan dihomogenkan lalu diinkubasi pada suhu 37°C selama 24 jam. Setelah itu, diamati koloni pada media SSA dengan karakteristik koloni tengah berwarna hitam.

3.5.5 Penentuan Dosis dan Pemberian Eksrak Etanol Patikan Kebo

Pemberian terapi ekstrak etanol Patikan kebo pada mencit dilakukan pada hari ke-21 selama 1 minggu secara oral menggunakan sonde. Dosis terapi yang diberikan yaitu sebesar 500 mg/kgBB dan 1000 mg/kgBB. Penentuan dosis yang digunakan mengacu pada penelitian Prihantiny (2010) bahwa dosis aman patikan kebo pada mencit adalah 500 sampai 1000 mg/kgBB/hari.

3.5.6 Penentuan Dosis dan Pemberian Kloramfenikol

Pemberian kloramfenikol pada mencit dilakukan pada hari ke-21 selama 1 minggu secara oral menggunakan sonde. Dosis kloramfenikol yang digunakan sesuai dengan penelitian Aldi dkk (2014) sebesar 1000 mg/hari. Dosis ini dikonversikan ke mencit, dimana untuk manusia (70 kg) adalah setara dengan mengalikan 0,0026 untuk 20 gram mencit. Dosis untuk 20 gram mencit = 1000 x 0,0026 = 2,6 mg/20gBB = 130 mg/kgBB.

3.5.7 Euthanasia dan Pengambilan Sampel Organ Usus Halus Mencit

Euthanasia mencit dilakukan pada hari ke-28 dengan metode dislokasi bagian leher, kemudian mencit diletakkan di atas papan bedah dengan posisi rebah dorsal sehingga bagian dada menengadah ke atas dan siap dibedah. Pembedahan dilakukan dengan membuat insisi di bagian abdomen dan diisolasi organ usus halus, organ dikeluarkan menggunakan pinset anatomis dan dipotong ±1 cm dengan gunting. Organ yang diambil dicuci dengan NaCl fisiologis dan direndam ke dalam larutan paraformaldehid (PFA) 4% untuk memfiksasi agar jaringan tidak rusak kemudian disimpan pada suhu ruang yaitu 37°C.

3.5.8 Pembuatan Preparat Histologi

Proses pembuatan preparat histologi terdiri dari fiksasi, dehidrasi dan infiltrasi, penjernihan, infiltrasi paraffin, embedding, sectioning, penempelan di objek glass, dan pewarnaan.

1. Fiksasi

Fiksasi dilakukan dengan cara memotong organ usus halus, lalu dibilas menggunakan NaCl fisiologis 0,9% dan dibersihkan dari kotoran lalu direndam ke dalam larutan paraformaldehide (PFA) 4%. Fiksasi bertujuan untuk mencegah kerusakan pada jaringan, menghentikan proses metabolisme, menjaga keawetan jaringan yang akan digunakan sebagai preparat histologis dan mengeraskan materi yang lunak agar jaringan dapat diwarnai.

2. Dehidrasi dan Infiltrasi

Dehidrasi dilakukan menggunakan larutan alkohol secara bertingkat yakni 70%, 80%, 90%, dan 95%. Jaringan organ usus direndam dalam alkohol selama 10-30 menit dalam kondisi teragitasi dan berada pada suhu 4°C. Proses dehidrasi bertujuan untuk mengeluarkan air sebanyak-banyaknya dari dalam jaringan. Sedangkan proses infiltrasi menggunakan larutan propylene murni, dilakukan dalam kondisi teragitasi pada suhu ruangan, dimana larutan tersebut didapat dari perbandingan bertingkat antara larutan etanol absolut dan propylene oxide. Selanjutnya proses infiltrasi dilakukan selama 30 menit untuk tiap tahapannya.

3. Penjernihan (*Clearing*)

Penjernihan dilakukan dengan cara memasukkan jaringan ke dalam larutan penjernih yaitu xylol I dan xylol II masing-masing 1 jam, yakni 30 menit pada suhu kamar dan 30 menit pada inkubator. Penjernihan bertujuan untuk mengeluarkan alkohol dari jaringan agar dapat berikatan dengan parafin.

4. Infiltrasi Parafin

Infiltrasi parafin dilakukan dengan cara merendam jaringan ke dalam parafin cair I, parafin cair II, dan parafin cair III. Masing-masing perlakuan dilakukan selama 1 jam dalam inkubator bersuhu 58-60° C. Infiltrasi parafin bertujuan untuk menggantikan tempat dehidran dalam jaringan dan bahan penjernih dengan parafin cair.

5. Penanaman Jaringan (Embedding) dan Sectioning

Proses *embedding* adalah proses untuk mengeluarkan cairan penjernih dari jaringan yang kemudian diganti dengan parafin. Proses embedding dilakukan

dengan mencelupkan jaringan dalam parafin cair yang telah dituang ke dalam cetakan berbentuk blok yang akan memadat. Cetakan tersebut dipasang pada penjepit (*blok holder*) mikrotom dan diatur agar posisinya sejajar dengan posisi pisau pemotong. Selanjutnya dilakukan pemotongan jaringan dimana pada awal pemotongan dilakukan *trimming* karena jaringan yang terpotong masih belum sempurna. Tiap blok parafin dipotong dengan ketebalan 4-5 µm dan diletakkan pada gelas objek. Proses ini disebut sectioning. Setelah itu, diinkubasi dalam inkubator pada suhu 38-40° C selama lebih kurang 24 jam untuk pembuangan parafin, lalu siap diwarnai dengan pewarnaan hematoxilin-eosin.

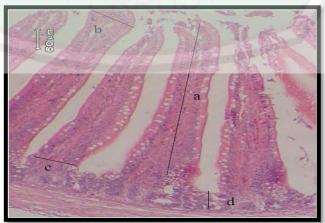
6. Pewarnaan Hematoxylin-Eosin

Pewarnaan Hematoxylin-Eosin (HE) dilakukan untuk melihat morfologi jaringan usus halus. Zat pewarna hematoxylin pada proses pewarnaan digunakan untuk memberi warna biru pada inti sel dan zat pewarna eosin digunakan untuk mewarnai sitoplasma dan jaringan penyambung menjadi merah muda. Pewarnaan diawali dengan deparafinasi menggunakan xylol I dan II, dilanjutkan dengan proses rehidrasi menggunakan alkohol bertingkat 95%, 90%, 80% dan 70% secara berurutan masing-masing selama 5 menit. Preparat kemudian dicuci dengan air mengalir selama 15 menit lalu direndam dalam aquades selama 5 menit. Preparat diwarnai dengan pewarna hematoxylin selama 10 menit, kemudian dicuci dengan air mengalir selama 15 menit dan direndam dalam aquades selama 5 menit. Setelah itu preparat diwarnai dengan pewarna eosin selama 5 menit dan dicuci dengan air mengalir selama 15 menit dan air aquades selama 5 menit hingga preparat tidak mengalami kelebihan pewarna eosin. Setelah sediaan diwarnai,

dilakukan proses dehidrasi menggunakan alkohol bertingkat 70%, 80%, 90% dan 95% masing-masing selama 5 menit dan dilanjutkan dengan alkohol absolut I, II, dan III masing-masing selama 5 menit. Setelah itu dilakukan proses *clearing* menggunakan xylol I dan II selama 5 menit, preparat dikeringanginkan. Langkah terakhir yakni perlakuan mounting menggunakan larutan entellan dan ditutup dengan gelas penutup (*cover glass*).

3.5.9 Pengamatan Preparat Histologi

Pengamatan preparat histologi dilakukan menggunakan mikroskop cahaya Olympus BX51 perbesaran 100 kali dilanjutkan perbesaran 400 kali. Setiap sayatan diamati sebanyak 3 lapang pandang menggunakan eyepiece micrometer. Pengamatan dianalisis secara deskriptif dan dilakukan perhitungan ketebalan usus halus serta luas permukaan vili. Luas permukaan vili (mm²) dihitung menurut metode Iji *et al.* (2001) menggunakan rumus (b + c)/(c x a) (dimana a = tinggi vili, b = lebar basal vili dan c = lebar apikal vili) dan ilustrasi bagian vili yang diukur terdapat pada Gambar 3.1.



Gambar 3.1. Bagian vili usus; yang diukur meliputi tinggi vili (a), lebar basal vili (b), lebar apikal vili (c) (Iji *et al.*, 2001).

3.5.10 Penghitungan Jumlah Koloni Bakteri Salmonella typhimurium

Penghitungan jumlah bakteri *Salmonella typhimurium* dilakukan setelah pembedahan pada hari ke-28. Organ usus halus diambil dan dilakukan penimbangan, kemudian digerus dengan mortar-mortil hingga halus. Dicairkan media SSA di atas *hot plate*, kemudian dimasukkan organ hasil gerusan ke dalam 9 ml aquades steril (pengenceran 10⁻¹) dan dikocok selama 10 menit. Dilakukan pengenceran berseri hingga 10⁻¹⁰ dengan cara sampel sebanyak 1 ml dimasukkan ke dalam 9 ml aquades steril sampai diperoleh pengenceran 10⁻¹⁰. Diambil 1 ml hasil pengenceran 10⁻¹ sampai 10⁻¹⁰ dan dimasukkan dalam cawan petri. Ditambahkan media SSA dengan metode tuang (*pour plate*) ke dalam cawan petri kemudian diratakan. Selanjutnya diinkubasi dalam inkubator pada suhu 37° C selama 24 jam. Setelah biakan diinkubasi selama 24 jam pada suhu 37° C lalu dilakukan pengamatan perhitungan jumlah bakteri yang tumbuh dengan metode *Total Plate Count* (TPC) dengan rumus:

Koloni per ml = Jumlah koloni per x
$$\frac{1}{\text{Faktor pengenceran}}$$

3.6 Analisis Data

Setelah mendapatkan data hasil histopatologi dan jumlah koloni pada usus halus mencit, dilakukan uji normalitas dengan uji Kolmogorov-Smirnov dan uji homogenitas dengan Lavene. Bila semua data terdistribusi normal dan homogen (α >0,05) kemudian dianalisis dengan Uji *one way* ANOVA menggunakan program SPSS 16.0. Jika data tidak normal atau tidak homogen, maka data

ditransformasi agar menjadi normal dan homogen sehingga dapat diuji dengan one way ANOVA. Apabila terdapat perbedaan yang signifikan ($\alpha \le 0.05$), maka dilakukan uji post hoc dengan uji Duncan.



BAB IV

HASIL DAN PEMBAHASAN

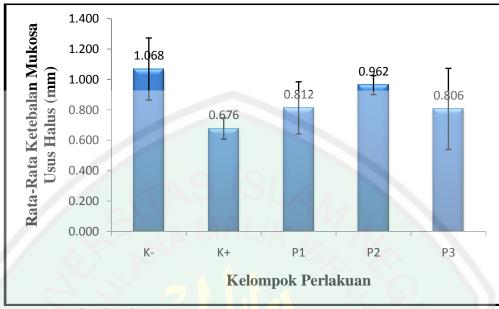
4.1 Pengaruh Pemberian Ekstrak Etanol Patikan kebo (*Euphorbia hirta* L.)

Terhadap Gambaran Histopatologi Usus Halus Mencit yang Diinfeksi

Salmonella typhimurium

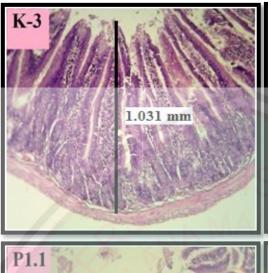
Pengamatan terhadap histologi usus halus ditujukan untuk mengetahui pengaruh pemberian ekstrak etanol Patikan kebo (*Euphorbia hirta* L.) terhadap ketebalan mukosa dan luas permukaan vili usus halus mencit akibat infeksi *S. typhimurium*. Hasil penelitian terhadap ketebalan mukosa dan luas permukaan vili usus halus mencit menunjukkan bahwa infeksi *S. typhimurium* selama tujuh (7) hari berturut-turut dapat menyebabkan berkurangnya ketebalan mukosa dan luas permukaan vili usus halus mencit.

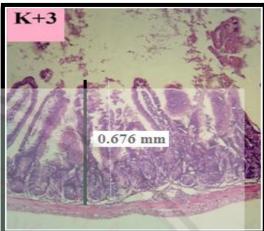
Berdasarkan hasil pengukuran ketebalan mukosa usus halus, didapatkan data rerata ketebalan lapisan mukosa usus halus mencit berbagai perlakuan seperti grafik pada gambar 4.1. Hasil uji statistik menggunakan *one way* ANOVA dan uji lanjutan Duncan menunjukkan perbedaan yang tidak signifikan (p<0.05) yang secara lengkap dijelaskan pada lampiran 4.1.

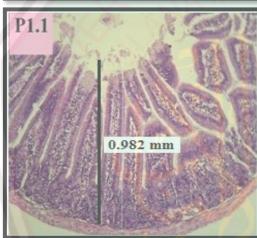


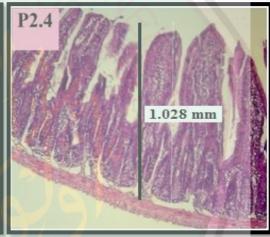
Gambar 4.1 Grafik Rerata Ketebalan Mukosa Usus Halus Mencit Keterangan: K- (Normal), K+ (Infeksi *S. typhimurium*), P1 (Infeksi *S.typhimurium*+ ekstrak etanol *E. hirta* 500 mg/kgBB), P2 (Infeksi *S. typhimurium*+ekstrak etanol *E. hirta* 1000 mg/kgBB), P3 (Infeksi *S.typhimurium*+kloramfenikol 130 mg/kgBB)

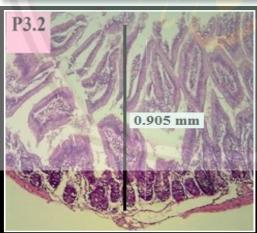
Grafik pada gambar 4.1 menunjukkan terjadi peningkatan rata-rata tebal mukosa usus halus dari kelompok perlakuan ekstrak etanol *E. hirta* dosis 500 mg/kgBB (P1), perlakuan ekstrak etanol *E. hirta* dosis 1000 mg/kgBB (P2) serta perlakuan kloramfenikol dosis 130 mg/kgBB (P3) dibandingkan dengan K+. Berdasarkan grafik, rerata ketebalan mukosa usus halus mencit tertinggi terdapat pada perlakuan K- yaitu 1.068 mm. Selanjutnya diikuti oleh P2 sebesar 0,962 mm, P1 sebesar 0,812 mm, P3 sebesar 0,805 mm, dan terendah terdapat pada perlakuan K+ yaitu 0,676 mm. Sedangkan hasil pengamatan pengukuran ketebalan mukosa usus halus mencit seperti pada gambar 4.2.







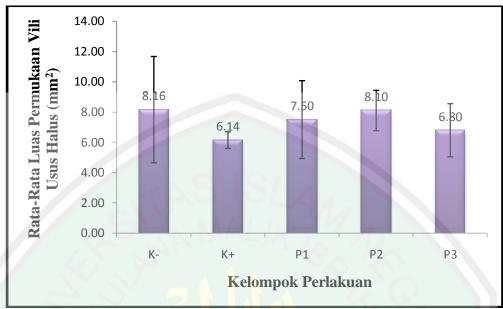




Gambar 4.2 Histologi Usus Halus;
Mempelihatkan ketebalan mukosa usus halus
mencit (perbesaran 100x)
Keterangan: K- (Normal),
K+ (Infeksi S. typhimurium),
P1 (Infeksi S.typhimurium+ekstrak etanol
E. hirta 500 mg/kgBB),
P2 (Infeksi S. typhimurium+ekstrak etanol
E. hirta 1000 mg/kgBB),
P3 (Infeksi S.typhimurium+kloramfenikol
130 mg/kgBB)

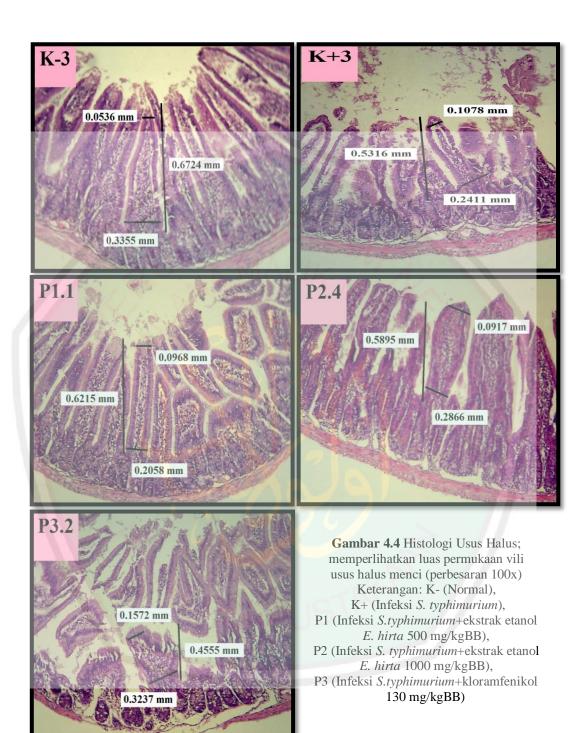
Penurunan ketebalan lapisan mukosa usus halus pada kelompok K+ disebabkan karena bakteri *S. typhimurium* memiliki pili atau fimbriae sehingga membantu bakteri tersebut menembus lapisan mukosa usus halus. Selain itu Finlay *et al* (2003) memaparkan bahwa *S. typhimurium* menghasilkan sitotoksin yang dapat menghambat sintesis protein dalam sel epitel usus sehingga mengubah morfologi mukosa usus. Peningkatan ketebalan lapisan mukosa usus halus pada kelompok P1 dan P2 menunjukkan bahwa ekstrak etanol *E. hirta* dapat memperbaiki kerusakan lapisan mukosa usus halus akibat infeksi *S. typhimurium*. Hal ini sesuai dengan Syamsiah (2005) bahwa pemberian ramuan herbal dalam bentuk cair maupun serbuk dapat membunuh bakteri pada saluran usus dengan cara melisiskan racun-racun yang menempel pada dinding usus yang menyebabkan penyerapan zat makanan lebih meningkat sehingga mempengaruhi ketebalan mukosa usus halus.

Hasil pengukuran rerata luas permukaan vili usus halus mencit berbagai perlakuan dapat dilihat pada gambar 4.3. Hasil uji statistik menggunakan *one way* ANOVA menunjukkan perbedaan yang tidak signifikan (p>0,05), secara lengkap dijelaskan pada lampiran 4.2.



Gambar 4.3 Grafik Rerata Luas Permukaan Vili Usus Halus Mencit Keterangan: K- (Normal), K+ (Infeksi *S. typhimurium*), P1 (Infeksi *S.typhimurium*+ ekstrak etanol *E. hirta* 500 mg/kgBB), P2 (Infeksi *S. typhimurium*+ekstrak etanol *E. hirta* 1000 mg/kgBB), P3 (Infeksi *S.typhimurium*+kloramfenikol 130 mg/kgBB)

Grafik pada gambar 4.3 menunjukkan terjadi peningkatan rata-rata luas permukaan vili usus halus dari kelompok perlakuan ekstrak etanol *E. hirta* dosis 500 mg/kgBB (P1), perlakuan ekstrak etanol *E. hirta* dosis 1000 mg/kgBB (P2) serta perlakuan kloramfenikol dosis 130 mg/kgBB (P3) dibandingkan dengan K+. Berdasarkan grafik, rerata luas permukaan vili usus halus mencit tertinggi terdapat pada perlakuan K- yaitu 8.16 mm². Selanjutnya diikuti oleh P2 sebesar 8.1 mm², P1 sebesar 7.5 mm², P3 sebesar 6.79 mm², dan terendah terdapat pada perlakuan K+ yaitu 6.14 mm². Sedangkan hasil pengamatan pengukuran ketebalan mukosa usus halus mencit seperti pada gambar 4.4.



Morfologi mukosa usus terdiri atas vili yang berfungsi memperluas permukaan daerah penyerapan zat nutrien. Menurut Sugito et al (2007) bahwa kemampuan pencernaan dan penyerapan zat-zat makanan dapat dipengaruhi oleh tinggi dan luas permukaan vili. Semakin luas permukaan vili usus semakin besar peluang terjadinya absorbsi dari saluran pencernaan. Apabila terjadi kerusakan pada vili menyebabkan senyawa aktif tidak terserap di dalam usus halus karena adanya zat toksik sebagai salah satu xenobiotik yang dapat mengganggu proses penyerapan makanan sehingga mengurangi luas permukaan dari vili. Underwood (2000) memaparkan bahwa secara farmakokinetik banyak bahan yang berpotensi toksik dapat masuk ke dalam tubuh melalui usus.

Pada kelompok kontrol positif (mencit tifoid) menunjukkan penurunan ketebalan mukosa usus halus dan luas permukaan vili usus halus yang disebabkan proses inflamasi akibat infeksi bakteri *S. typhimurium*. Raffatellu *et al* (2008) memaparkan bahwa pada saat *S. typhimurium* menginfeksi usus, terjadi proses inflamasi akut pada mukosa dan submukosa usus berupa pelepasan sitokin-sitokin inflamasi yang berperan sebagai kemoatraktan untuk sel limfosit, neutrofil, dan makrofag, sehingga kejadian ini menimbulkan serbukan sel radang. Reaksi inflamasi akut yang menimbulkan sel radang tersebut menghasilkan oksida reaktif yang menyebabkan vili-vili usus halus tidak dapat menyerap cairan dan makanan dengan baik.

Salmonella dapat menyebabkan perubahan histologi usus halus karena mempunyai faktor virulensi utama berupa lipopolisakarida (LPS) yang dapat menstimulasi respon imun pada inang. LPS merupakan antigen yang ditangkap oleh *antigen presenting cells* (APC) untuk disajikan pada sel Th, selanjutnya sel Th mensekresikan sitokin seperti TNF dan Interleukin (IL) yang dapat menginduksi proliferasi dan aktivasi sel T sitotoksik, sel NK dan makrofag. Makrofag yang teraktivasi mensekresikan sitokin proinflamasi yaitu IL-1, IL-6 dan TNF-α yang memicu proses inflamasi pada jaringan dan menyebabkan sel memproduksi oksigen toksik untuk proses *respiratory burst* yaitu *reactive oxygen species* (ROS) (Short, 2004). Menurut Winarsi (2007), produksi ROS meningkat sejalan dengan metabolisme sel-sel tubuh untuk melakukan proses killing terhadap Salmonella. ROS dapat menyebabkan reaksi berantai dan menghasilkan senyawa radikal bebas dalam jumlah besar melebihi batas kemampuan proteksi antioksidan endogen. Senyawa tersebut bersifat toksik dan dapat mengakibatkan kerusakan oksidatif mulai dari tingkat sel hingga ke organ tubuh.

Perbaikan dari berkurangnya ketebalan mukosa usus halus dan luas permukaan vili usus halus ditunjukkan oleh kelompok terapi ekstrak etanol *E. hirta* dosis 1000 mg/kgBB. Peningkatan ketebalan mukosa dan luas permukaan vili usus halus tersebut disebabkan oleh adanya kandungan flavonoid dalam ekstrak etanol Patikan kebo (*Euphorbia hirta*) yang berperan sebagai antioksidan yang dapat mempercepat proses regenerasi sel-sel usus halus. Adityono (2000) membuktikan bahwa seyawa flavonoid berperan dalam peningkatan respon pertahanan tubuh dan membantu fagositosis. Allah berfirman dalam surat Al-An'am (06) ayat 99 sebagai berikut:

وَهُو ٱلَّذِي َ أَنزَلَ مِنَ ٱلسَّمَآءِ مَآءً فَأَخْرَجْنَا بِهِ عَنَاتَ كُلِّ شَيْءٍ فَأَخْرَجْنَا مِنْهُ خَضِرًا خُنْرِجُ مِنْهُ حَبَّا مُّتَرَاكِبًا وَمِنَ ٱلنَّخْلِ مِن طَلْعِهَا قِنْوَانُ دَانِيَةٌ وَجَنَّنتِ مِّنْ خَضِرًا خُنْرِجُ مِنْهُ حَبَّا مُّتَرَاكِبًا وَمِنَ ٱلنَّخْلِ مِن طَلْعِهَا قِنْوَانُ دَانِيَةٌ وَجَنَّنتِ مِّنْ أَعْنَابٍ وَٱلزَّيْتُونَ وَٱلرُّمَّانَ مُشْتَبِها وَغَيْرَ مُتَشَبِهٍ آنظُرُوا إِلَىٰ ثَمَرِهِ عَ إِذَآ أَثْمَرَ وَيَنْعِهِ عَ أَعْنَابٍ وَٱلزَّيْتُونَ وَٱلرُّمَّانَ مُشْتَبِها وَغَيْرَ مُتَشَبِهِ آنظُرُوا إِلَىٰ ثَمَرِهِ عَ إِذَآ أَثْمَرَ وَيَنْعِهِ عَ إِنَّ فِي ذَالِكُمْ لَا يَنتِ لِقَوْمِ يُؤْمِئُونَ هَا

Artinya: "Dan Dialah yang menurunkan air hujan dari langit, lalu Kami tumbuhkan dengan air itu segala macam tumbuh-tumbuhan Maka Kami keluarkan dari tumbuh-tumbuhan itu tanaman yang menghijau. Kami keluarkan dari tanaman yang menghijau itu butir yang banyak; dan dari mayang korma mengurai tangkai-tangkai yang menjulai, dan kebun-kebun anggur, dan (kami keluarkan pula) zaitun dan delima yang serupa dan yang tidak serupa. Perhatikanlah buahnya di waktu pohonnya berbuah dan (perhatikan pulalah) kematangannya. Sesungguhnya pada yang demikian itu ada tanda-tanda (kekuasaan Allah) bagi orang-orang yang beriman" (Q.S Al-An'am: 99).

Allah menjelaskan bahwa air merupakan sebab bagi tumbuhnya segala macam tumbuhan yang beraneka ragam, bentuk, jenis, dan rasa supaya manusia mengetahui betapa kuasanya Allah (Katsir, 2001). Pada ayat tersebut para mufassir menjelaskan bahwa tumbuhan, tumbuh melalui beberapa fase hingga buah tersebut matang. Pada saat fase kematangan, buah ataupun bagian tanaman yang lain akan mengandung berbagai macam metabolit primer (karbohidrat, minyak, dan protein) dan metabolit sekunder (alkaloid, flavonoid, fenol, tanin, alkaloid, dan saponin) yang dibutuhkan oleh makhluk hidup. Semua itu terbentuk atas bantuan cahaya matahari yang masuk melalui klorofil (Shihab, 2002). Metabolit sekunder inilah yang dapat dijadikan sebagai sumber obat alami oleh manusia dalam pengobatan penyakit.

Menurut Tanaka *et al* (2013), flavonoid mampu memperbaiki kerusakan usus halus dengan merusak dinding sel bakteri yang menyebabkan pertumbuhan dan infeksi salmonella menurun sehingga menghambat aktivasi sel T *helper* 1 (Th1). Hambatan terhadap sel Th1 mengakibatkan TNF-α, interleukin 12 (IL-12), dan IFN-γ tidak teraktivasi. Ramesh and Padmavathi (2010) memaparkan bahwa flavonoid berperan dalam menghambat reaksi oksidasi dengan mengikat ROS sehingga *Nuclear Factor* (NF-kB) dan inhibitor NF-kB tidak teraktivasi yang menyebabkan inaktivasi TNF-α sehingga terjadi penurunan keberadaan neutrofil. Inaktivasi dari IL-12 menyebabkan tidak teraktivasinya sel T sitotoksik (Tc) sehingga tidak memproduksi perforin, yaitu substansi yang dapat merusak membran sel bakteri. Inaktivasi IFN-γ menyebabkan tidak munculnya sel B sehingga tidak menghasilkan sel mast. Inaktivasi dari neutrofil, sel Tc, dan sel mast menyebabkan terjadinya perbaikan gambaran histopatologi usus halus.

Flavonoid adalah antioksidan eksogen yang telah dibuktikan bermanfaat dalam mencegah kerusakan sel akibat stress oksidatif. Menurut Sharma and Naveen (2011), flavonoid dapat mencegah pembentukan radikal bebas melalui penguraian senyawa non radikal seperti H₂O₂ dan menangkap radikal oksigen yang dilepaskan oleh peroksida. Flavonoid menghambat reaksi oksidasi dengan menyumbangkan satu elektron pada elektron yang tidak berpasangan dalam radikal bebas sehingga banyaknya radikal bebas semakin berkurang. Penurunan radikal bebas dapat mencegah kerusakan sel yang lebih parah sehingga kerja antioksidan eksogen dapat diimbangi dengan antioksidan endogen dalam mencegah akumulasi infeksi bakteri dalam tubuh.

Underwood (2000) memaparkan bahwa kerusakan pada usus halus terjadi bila ada gangguan keseimbangan antara faktor pertahanan yang menjaga keutuhan mukosa dan faktor agresif yang merusak pertahanan mukosa. Kerusakan jaringan bisa terjadi akibat faktor agresif yang meningkat atau faktor defensif yang menurun. Kandungan zat kimia pada tanaman herbal bisa menjadi faktor agresif apabila dosisnya tidak sesuai sehingga menimbulkan efek samping berupa toksiksitas. Oleh karena itu, pemberian ekstrak etanol *E. hirta* dalam pengobatan harus dalam dosis yang tepat sehingga dapat melakukan fungsinya secara optimal. Sebagaimana dijelaskan dalam al-Quran surat Al-Qamar (54): 49 sebagai berikut:

Artinya: "Sesungguhnya Kami menciptakan segala sesuatu menurut ukuran" (QS. Al-Qamar: 49).

Berdasarkan ayat dijelaskan bahwa sesungguhnya Allah الله menciptakan segala sesuatu menurut ukuran (بقدر) yang sesuai dengan hikmah (Shihab, 2002). Ukuran yang sesuai dengan hikmah dapat diartikan sebagai dosis yang sesuai menurut Allah الله yaitu dosis yang tidak berlebih-lebihan atau sesuai ukuran. Penggunaan dosis ekstrak etanol *E. hirta* harus tepat dalam pengobatan penyakit demam tifoid, tidak berlebihan karena dapat mendatangkan kemudharatan, yakni dapat merusak organ-organ tubuh.

Allah dan Rasulullah telah mengajarkan kepada manusia untuk menggunakan bahan alam sebagai sumber nutrisi dan obat. Penggunaan obat sintetis dapat mengakibatkan efek negatif bagi tubuh. Misalnya penggunaan

antibiotik kloramfenikol dalam waktu yang lama dan dosis yang cukup besar dapat menimbulkan kelainan pada pematangan sel darah merah, peningkatan kadar besi dalam serum dan anemia, dan menimbulkan *shock* sirkulasi yang parah (Cahyono, 2013). Penggunaan antibiotik yang berlebihan juga dapat menyebakan masalah resistensi bakteri. Rasulullah bersabda.

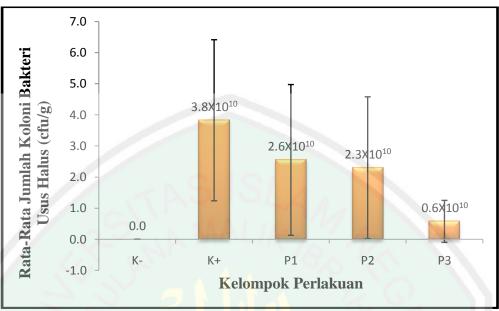
Artinya: "Dari sahabat Jabir Radhiyallahu anhu dari Rasulullah SAW beliau bersabda: "Setiap penyakit ada obatnya. Bila telah ditemukan dengan tepat obat suatu penyakit, niscaya akan sembuh dengan izin Allah Azza wa Jalla." (HR. Muslim no. 1475).

4.2 Pengaruh Pemberian Ekstrak Etanol Patikan Kebo (Euphorbia hirta L.)

Terhadap Jumlah Koloni Bakteri Usus Halus Mencit yang Diinfeksi

Salmonella typhimurium

Pengamatan terhadap jumlah koloni bakteri *S. typhimurium* usus halus ditujukan untuk mengetahui pengaruh pemberian ekstrak etanol Patikan kebo (*Euphorbia hirta* L.) terhadap kolonisasi bakteri *S. typhimurium* pada usus halus. Hasil penghitungan jumlah koloni bakteri *S. typhimurium* pada usus halus mencit dapat dilihat pada gambar 4.5. Hasil uji statistik menggunakan *one way* ANOVA menunjukkan perbedaan tidak signifikan (p>0,05), yang secara lengkap dijelaskan pada lampiran 4.3.



Gambar 4.5. Grafik Rerata Jumlah Koloni *S. typhimurium* Usus Halus Mencit Keterangan: K- (Normal), K+ (Infeksi *S. typhimurium*), P1 (Infeksi *S. typhimurium*+ekstrak etanol *E. hirta* 500 mg/kgBB), P2 (Infeksi *S. typhimurium*+ekstrak etanol *E. hirta* 1000 mg/kgBB), P3 (Infeksi *S. typhimurium*+kloramfenikol 130 mg/kgBB)

Grafik pada gambar 4.5 menunjukkan terjadi penurunan jumlah koloni bakteri *S. typhimurium* pada usus halus mencit dari kelompok perlakuan ekstrak etanol *E. hirta* dosis 500 mg/kgBB (P1), perlakuan ekstrak etanol *E. hirta* dosis 1000 mg/kgBB (P2) serta perlakuan kloramfenikol dosis 130 mg/kgBB (P3) dibandingkan dengan K+. Berdasarkan grafik, rerata hasil Perhitungan jumlah koloni *S. typhimurium* pada organ usus halus mencit diketahui kelompok kontrol negatif memiliki rata-rata jumlah *S. typhimurium* terendah, yakni tidak tumbuh koloni *S. typhimurium*. Kelompok kontrol positif memiliki rata-rata jumlah koloni bakteri paling tinggi sebesar 3.8x10¹⁰. Kelompok perlakuan pemberian terapi ekstrak etanol *E. hirta* dosis 500 mg/kgBB memiliki rata-rata jumlah koloni bakteri sebesar 2.6x10¹⁰, kelompok perlakuan pemberian terapi ekstrak etanol *E. hirta* dosis 1000 mg/kgBB memiliki rata-rata jumlah koloni sebesar 2.3x10¹⁰ dan

kelompok pemberian kloramfenikol dosis 130 mg/kgBB memiliki rata-rata jumlah koloni sebesar 6x10⁹.

Pada kelompok kontrol positif, yakni mencit yang diinfeksi dengan *S. typhimurium* menunjukkan jumlah koloni yang tertinggi dibandingkan semua kelompok perlakuan. Hal ini disebabkan infeksi Salmonella yang menyebabkan bakteri melakukan penetrasi ke epitel usus dan mengeluarkan toksin yang memicu respon imun tubuh. Selama terjadi infeksi, endotoksin Salmonella (LPS) memicu aktifitas makrofag dan sel fagosit lain untuk memproduksi dan melepas berbagai sitokin seperti IL-1, TNF-α, dan IL-6. Sementara pada kelompok P1 dan P2 yang diberi ekstrak etanol *E. hirta* menunjukkan adanya penurunan jumlah koloni bakteri. Penurunan tersebut disebabkan adanya senyawa bioaktif yang terkandung dalam tanaman yaitu flavonoid, tanin, alkaloid dan saponin sebagai antibakteri yang berperan dalam menghambat pertumbuhan bakteri *S. typhimurium* pada usus halus mencit.

Aktivitas flavonoid sebagai antibakteri dengan membentuk senyawa kompleks terhadap protein ektraseluler yang mengganggu integritas dinding sel bakteri. Apabila dinding sel bakteri rusak maka zat-zat yang membahayakan bagi pertumbuhan bakteri akan masuk dan menyerang bakteri sehingga dapat menyebabkan aktivitas metabolisme sel bakteri berhenti dan terjadi kematian bakteri (Kresno 2001; Abbas and Lichmant 2003). Menurut Chusnie *et al* (2005) flavonoid memiliki efek antibakteri melalui mekanisme penghambatan sintesis asam nukleat. Cincin B flavonoid berperan dalam proses interkalasi antara ikatan hidrogen dengan basa asam nukleat sehingga terjadi hambatan sintesis DNA/RNA

bakteri. Flavonoid juga dapat menghambat DNA Gyrase, yaitu suatu enzim penting dalam sintesis DNA bakteri. Selain itu, senyawa flavonoid dapat menghambat enzim topoisomerase II pada bakteri yang dapat merusak struktur DNA bakteri dan menyebabkan kematian inti sel bakteri.

Tanin mampu mengikat suatu protein dari bakteri yaitu adhesin yang dapat merusak ketersediaan reseptor pada permukaan sel bakteri sehingga terjadi penurunan daya perlekatan bakteri dan penghambatan sintesis protein untuk pembentukan dinding sel. Ajizah (2004) memaparkan bahwa tanin berinteraksi dengan membran sel, inaktivasi enzim dan inaktivasi materi genetik dengan menekan pembentukan dalam sintesis DNA. Tanin dapat mengkerutkan dinding dan membran sel bakteri sehingga mengganggu permeabilitas sel bakteri dan menyebabkan kematian karena bakteri tidak mampu melakukan aktivitas hidup.

Peranan alkaloid sebagai antibakteri dengan cara mengganggu komponen penyusun peptidoglikan pada sel bakteri, sehingga lapisan dinding sel bakteri tidak terbentuk secara utuh dan menyebabkan kematian bakteri. Dalam senyawa alkaloid terdapat gugus beta yang mengandung nitrogen akan bereaksi dengan senyawa asam amino yang menyusun dinding sel dan DNA bakteri. Reaksi ini mengakibatkan terjadinya perubahan struktur dan susunan asam amino yang dapat menimbulkan perubahan keseimbangan genetik pada rantai DNA sehingga terjadi lisis sel bakteri yang menyebabkan kematian bakteri (Juliantina *et al*, 2009)

Volk and Wheeler (1993) memaparkan bahwa saponin mempunyai sifat seperti sabun sebagai senyawa aktif permukaan yang dapat merusak permeabilitas membran sitoplasma melalui ikatannya dengan lipid A pada lipopolisakarida.

Dengan rusaknya permeabilitas sitoplasma, fungsi membran menjadi terganggu yang mengakibatkan keluarnya isi sel dan masuknya zat yang tidak diinginkan ke dalam sitoplasma sehingga mengakibatkan kematian sel bakteri. Mekanisme saponin sebagai antibakteri bereaksi dengan porin (protein transmembran) pada membran luar dinding sel bakteri, membentuk ikatan polimer yang kuat yang mengakibatkan rusaknya porin (pintu keluar masuknya senyawa) sehingga mengakibatkan pertumbuhan bakteri terhambat atau mati.

Berdasarkan penelitian, hasil terapi ekstrak etanol *E. hirta* dosis 1000 mg/kgBB lebih efektif menurunkan jumlah koloni bakteri pada organ usus halus mencit dibandingkan dosis 500 mg/kgBB. Hal ini sebagaimana dipaparkan oleh Jawetz *et al* (2005) bahwa penghambatan pertumbuhan bakteri *S. typhimurium* dipengaruhi oleh besarnya konsentrasi zat antibakteri. Semakin kecil konsentrasi, berarti semakin sedikit jumlah zat aktif dalam larutan sehingga semakin rendah kemampuannya dalam menghambat pertumbuhan bakteri. Begitu pula sebaliknya semakin tinggi konsentrasi, berarti semakin banyak zat aktif dalam larutan sehingga semakin besar kemampuannya dalam menghambat pertumbuhan bakteri.

Kelompok pemberian kloramfenikol memiliki jumlah koloni bakteri *S. typhimurium* yang lebih rendah dibandingkan dengan kelompok pemberian ekstrak etanol *E. hirta*. Hal ini menunjukkan bahwa aktivitas antibakteri kloramfenikol lebih efektif dibandingkan ekstrak etanol *E. hirta*. Obat kimia bekerja dengan cara meredam rasa sakit dan gejalanya, sementara obat herbal bekerja berfokus pada sumber penyebabnya yakni dengan membangun dan memperbaiki keseluruhan sistem tubuh dengan memperbaiki sel dan organ-organ

yang rusak. Oleh karena itu, dibutuhkan waktu yang relatif lebih lama untuk mendapatkan efek dari pemberian obat herbal dibandingkan dengan pemberian obat kimia.

Berdasarkan analisis *one way* ANOVA menunjukkan bahwa tidak ada pengaruh pemberian ekstrak etanol Patikan kebo (*Euphorbia hirta* L.) terhadap ketebalan mukosa usus halus dan luas permukaan vili usus halus mencit serta jumlah koloni bakteri *S. typhimurium* pada usus halus mencit. Hal ini disebabkan oleh beberapa faktor antara lain struktur komponen penyusun dinding sel bakteri *S. typhimurium*, sistem imunitas mencit dalam melawan infeksi bakteri, lamanya waktu pemberian terapi ekstrak etanol Patikan kebo (*Euphorbia hirta* L.), serta lamanya penyimpanan ekstrak etanol Patikan kebo (*Euphorbia hirta* L.) yang digunakan untuk terapi.

Faktor pertama, struktur komponen penyususn dinding sel bakteri *S. typhimurium*. Volk and Wheeler (1993) memaparkan bahwa *S. typhimurium* memiliki dinding sel yang kompleks dan berlapis-lapis mengandung peptidoglikan (10% sampai 20%). Pada lapisan luar peptidoglikan bakteri terdapat struktur membran kedua yang tersusun dari protein fosfolipida dan lipopolisakarida disusun oleh komponen lipid (hidrofobik) serta pori-pori yang juga memiliki sifat hidrofilik, dengan sifat ini senyawa-senyawa asing yang bersifat hidrofobik, akan tertahan untuk masuk ke dalam sel bakteri. Lapisan ini juga merupakan pertahanan pertama dan mampu mencegah masuknya larutan antibiotik dan substansi lain yang bersifat racun terhadap bakteri. Hal ini dapat mempengaruhi jumlah koloni bakteri yang terdapat pada usus halus mencit.

Faktor kedua, sistem imunitas mencit dalam melawan infeksi bakteri dapat mempengaruhi kolonisasi bakteri dalam usus halus mencit. Menurut Brooks dkk (2007) faktor hospes yang menimbulkan resistensi terhadap infeksi Salmonella adalah flora mikroba normal usus dan kekebalan usus. Mikroorganisme usus berfungsi sebagai aktivitas metabolik yang mampu menyimpan energi dan nutrisi yang dibutuhkan oleh sel epitel usus serta berperan dalam perlindungan terhadap serangan mikroorganisme patogen. Imunoglobulin A (IgA), yang diproduksi oleh sel-sel B dalam lamina propria dan disekresi ke dalam lendir melalui sel-sel epitel, terlibat dalam membatasi bakteri patogen dalam melintasi usus sehingga akan menghambat kolonisasi bakteri pada usus. Wilson (2005) memaparkan bahwa viabilitas bakteri dalam saluran pencernaan dipengaruhi oleh sekresi sel mucus. Mucus di permukaan mukosa usus berperan dalam mencegah bakteri patogen yang menyerang sel epitel usus.

Faktor ketiga, waktu pemberian terapi ekstrak etanol Patikan kebo (Euphorbia hirta L.) yang diberikan kemungkinan masih kurang lama sehingga efek kerja dari senyawa metabolit sekunder dalam tanaman Patikan kebo belum mampu bekerja secara efektif dalam memperbaiki gambaran histopatologi usus halus mencit. Menurut Ganiswarna (2003), manfaat obat herbal umumnya baru dapat dirasakan setelah beberapa minggu disebabkan senyawa-senyawa berkhasiat di dalam obat herbal membutuhkan waktu untuk menyatu dalam metabolisme tubuh. Faktor keempat, lamanya penyimpanan ekstrak etanol Patikan kebo (Euphorbia hirta L.) yang digunakan untuk terapi kemungkinan dapat

menyebabkan efek antioksidan dan antibakteri yang terkandung dalam ekstrak menurun ataupun meningkat.

Allah telah menjelaskan tentang sesuatu yang kecil atau mikro dalam al-Quran surat Yunus (10) ayat 61 yang berbunyi:

وَمَا تَكُونُ فِي شَأْنِ وَمَا تَتَلُواْ مِنْهُ مِن قُرْءَانِ وَلَا تَعْمَلُونَ مِنْ عَمَلٍ إِلَّا كُنَّا عَلَيْكُمْ شُهُودًا إِذْ تُفِيضُونَ فِيهِ وَمَا يَعْزُبُ عَن رَّبِكَ مِن مِّثْقَالِ ذَرَّةٍ فِي ٱلْأَرْضِ وَلَا فِي السَّمَآءِ وَلَا أَصْغَرَ مِن ذَالِكَ وَلَا أَكْبَرَ إِلَّا فِي كِتَابٍ مُّبِينٍ

Artinya: "Kamu tidak berada dalam suatu keadaan dan tidak membaca suatu ayat dari Al Quran dan kamu tidak mengerjakan suatu pekerjaan, melainkan kami menjadi saksi atasmu diwaktu kamu melakukannya, tidak luput dari pengetahuan Tuhanmu biarpun sebesar zarrah (atom) di bumi ataupun di langit, tidak ada yang lebih kecil dan tidak (pula) yang lebih besar dari itu melainkan (semua tercatat) dalam kitab yang nyata (Lauh Mahfuzh)" (QS. Yunus (10): 61).

Zarrah dalam ayat tersebut merupakan benda kecil yang tidak dapat dibagi lagi. Prof. Hamka menyatakan ayat ini dapat ditafsiri secara jelas dan dapat diterima akal manusia setelah Pasteur dan ilmuan-ilmuan lain memperjelas adanya bakteri (mikroorganisme) pada abad 19 M (Subandi, 2010). Bakteri ataupun mikroorganisme lainnya meskipun berukuran sangat kecil dan tidak dapat dilihat dengan mata secara langsung, termasuk makhluk Allah . Bakteri dan mikroorganisme lainnya akan terasa pengaruhnya ketika berinteraksi dengan manusia, baik pengaruh positif maupun negatif. Oleh karena itu, mikroorganisme diantaranya bakteri seyogyanya dipelajari agar dapat diketahui manfaatnya dalam pengobatan.

BAB V

PENUTUP

5.1 Kesimpulan

Berdasarkan hasil penelitian, dapat disimpulkan sebagai berikut:

- Pemberian ekstrak etanol Patikan kebo (*Euphorbia hirta* L.) tidak berpengaruh terhadap ketebalan mukosa usus halus dan luas permukaan vili usus halus mencit.
- 2. Pemberian ekstrak etanol Patikan kebo (Euphorbia hirta L.) tidak berpengaruh dalam menurunkan jumlah koloni bakteri Salmonella typhimurium pada usus halus mencit.

5.2 Saran

Berdasarkan hasil penelitian, disarankan perlu dilakukan penelitian lanjutan berupa:

- Penelitian sejenis dengan waktu penelitian yang lebih lama dan dosis yang berbeda untuk mengetahui efek dari ekstrak etanol Patikan kebo (Euphorbia hirta L.) terhadap gambaran histopatologi usus halus mencit dengan melibatkan berbagai macam pemeriksaan imunologi.
- Penelitian mengenai toksisitas, farmakodinamik dan farmakinetik dari ekstrak etanol Patikan kebo (*Euphorbia hirta* L.) sehingga dapat digunakan secara optimal dalam pengobatan berbagai penyakit.

DAFTAR PUSTAKA

- Abbas, A.K. and Lichmant, A.H. 2003. *Cellular and Molecular Immunology*, 5th Edition. Philadelphia: WB and Saunders.
- Abubakar, El-Mahmood Muhammad. 2009. Antibacterial Acitivity of Crude Extracts of *Euphorbia hirta* Against Some Bacteria Associated with Enteric Infections. *J Med Plant Res*, 3: 498-505.
- Adedapo, A.A., Shabi, O.O and Adedokun, O.A. 2005. Assessment of The Anthelmintic Efficacy of The Aqueous Crude Extract of *Euphorbia hirta* Linn in Loca Dogs. *Veterinarski Arhiv*, 75 (1): 39-47.
- Adityono. 2000. Efek Teh Hijau terhadap Daya Fagositosis Makrofag pada Mencit yang Diinokulasi L. monocytogenes. *Skripsi*. Semarang: UNDIP.
- Ajizah, A. 2004. Sensitivitas Salmonella typhimurium Terhadap Ekstrak Daun Psidium guajava L. Bioscientiae.
- Aldi, Yufri., Diza Artika dan Mimi Aria. 2014. Pengaruh Pemberian Ekstrak Etanol Meniran (*Phyllantus Niruri* L.) Terhadap Jumlah Eritrosit, Retikulosit, Kadar Hemoglobin Dan Nilai Hematokrit Pada Mencit Putih Jantan. *Prosiding Seminar Nasional dan Workshop "Perkembangan Terkini Sains Farmasi dan Klinik IV"*.
- Al-Mahally, Imam Jalaluddin dan Imam Jalaluddin As-Suyuthi. 2007. *Tafsir Jalalain Berikut Asbabun Nuzulnya*. Terjemahan Bahrun Abu Bakar. Bandung: Sinar Baru Algensindo.
- Al-Maraghi, Ahmad Mushthafa. 1993. *Terjemahan Tafsir Al-Maraghi*. Semarang: PT Karya Toha Putra.
- Ansel dan C. Howard. 2005. *Pengantar Bentuk Sediaan Farmasi*. Jakarta: UI Press.
- Arifin, A.S. 1986. Materi Pokok Kimia Organik Bahan Alam. Jakarta: Karunia.
- Arya, P.W., I Md C., I W Piraksa, I.N.K Besung dan N.S Suwiti. 2012. Pengaruh Pemberian Pegagan (*Centella asiatica*) Terhadap Gambaran Mikroskopis Usus Halus Mencit yang Diinfeksi *Salmonella typhi. Buletin Veteriner Udayana*, 4 (2): 73-79.

- As-Sayyid, Abdul Basith Muhammad. 2006. *Pola Makanan Rasulullah: Makanan Sehat Berkualitas Menurut al Qur'an dan as Sunnah* Edisi Indonesia, Penerjemah: Abdul Ghoffar dan Iqbal Haetami. Jakarta: Almahira.
- Basyaruddin, Muhammad. 2015. Ekstrak Elephantopus scaber dan Sauropus androgynus Sebagai Imunodulator Sel Limfosit Bone Marrow dan Thymus Mencit Bunting yang Diinfeksi *Salmonella typhimurium*. *Thesis*. Malang: Program Pascasarjanan Universitas Brawijaya.
- BOPP, C. 2003. Manual for the Laboratory Identification and Antimicrobial Testing of Bacterial Pathogens of Public Health Importance in the Developing World. Atlanta: USAIDWHO-CDC.
- Brooks, G.F., Butel, J.S., Carrol, K.C., Morse, S.A., Jawetz, Melnick and Adelberg's. 2013. *Medical Microbiology*, 26th Edition. New York: McGraw-Hill.
- Cahyono, Wulan. 2013. Aktivitas Antibakteri Kombinasi Ekstrak Etanol Daun Sirih Merah (Piper crocatum Ruiz and Pav) dan Kloramfenikol terhadap Bakteri Salmonella typhi, Shigella dysenteriae, dan Staphylococcus aureus beserta Bioautografinya. Surakarta: Fakultas Farmasi Universitas Muhammadiyah.
- Chen, L. 1991. Polyphenols from Leaves of *Euphorbia hirta L. Zhongguo Zhong Yao Za Zhi*, 16 (1): 38-39, 64, ISSN 1001-5302.
- Chusnie, T.P. and Tim, Andrew J. Lamb. 2005. Review Antimicrobial Activity of Flavonoids. *International Journal of Antimicrobial Agents*, 26: 343-356.
- Comalada, M., Camuesco, D., Sierra, S., Ballester, I., Xaus, J., Galvez, J. and Zarzuelo, A. 2005. In Vivo Quercitrin Anti-inflammatory Effect Involves Release of Quercetin, which Inhibits Inflammation through Down-regulation of the NF-kappa B Pathway. *The European Journal of Immunology*, 35 (2): 584-592 ISSN 0014-2980.
- Cowan, M.M. 1999. Plant Products as Antimicrobial Agents. *Clinical Microbiology Review*, 2 (4): 565-571.
- Crump, J.A., Luby, S.P., and Mintz, E.D. 2004. The Global Burden of Typhoid Fever. *Bulletin of the World Health Organization*, 82: 346-353.
- David, A.B., A.B Carlos and E.R Victor. 2006. *Gastrointestinal Mucosal Immunology*. In: Trying SK, editor. Mucosal Immunology and Virology. USA: Springer. pp. 23-54.

- Denise MM, Anne M, Stanley F. 2004. Persistent bacterial infections: the interface of the pathogen and the host immune system. *Nat Rev Microbiol*, 2: 747–65.
- DepKes RI. 2007. Lampiran Keputusan Mentri Kesehatan Nomor: 381/Menkes/ SK/III/2007 mengenai Kebijakan Obat Tradisional Nasional. Jakarta: DepKes RI.
- Dewi, Ervina., Widya Sari dan Khairil. 2014. Analisis Potensi Antibakteri Teh Rosella Terhadap Histologi Usus Halus Mencit Akibat Paparan Enteropathogenic Escherichia Coli (EPEC). Sains Riset, 4 (1).
- Dyszel J.L., Smith J.N., Darren E.L., Jitesh A.S., Matthew C.S., Mathew A.V., Glenn M.Y., and Brian, M.M.A. 2010. Salmonella enteric serovar typhimurium can detect acyl homoserine lactone production by *Yersinia* enterocolitica in mice. *Journal of Bacteriology*, 192: 29-37.
- Dzen, S.M., Winarsih, S., Roekitiningsih, D., Santoso, S., Sumarno, Islam, S., Noorhamdani, Muwarni, S., and Santosaningsih, D. 2010. *Bakteriologi Medik*. Surabaya: Putra Media Nusantara.
- Eisenstein, T.K. 2000. *Immunity to Salmonella typhimurium*. Philadelphia: Temple University School of Medicine.
- Essiett, U.A. and Okoko, A.I. 2013. Comparative Nutritional and Phytochemical screening of the Leaves and Stems of *Acalypha fimbriata* Schum. & Thonn. and *Euphorbia hirta* Linn. *Bulletin of Environment, Pharmacology and Life Sciences*, 2 (4): 38-44.
- Everest, P., Wain, J., Roberts, M., Rook, G and Dougan, G. 2001. The Molecular Mechanisms of Severe Typhoid Fever. *Trends in Microbiology*, 9 (7): 316-320.
- Fauci, A.S., Kasper, D.L., Longo, D.L., Braunwald, E., Hauser, S.L., Jamescon, J.L., and Loscalzo, J. 2008. *Harrison's Principles of Internal Medicine*, 17th Edition. America: McGraw-Hill.
- Finlay, BB., F. Hefron and S. Falkow. 2003. Epithelial Cell Surfaces Induce Salmonella Protein Required For Bacterial Adherence and Invasion. *Journal Science*, 24: 940-943.
- Ganiswarna, S.G., R Setiabudi, dan F.D Suyatna. 2003. *Farmakologi dan Terapi*, Edisi 4. Jakarta: Gaya Baru.
- Gunstream, S.E and Harold, S.B. 2001. *Anatomy and Physiology; Laboratory Text Book Essentsial Version*, 3rd Edition. American: Mc Graw Hill.

- Harborne, J.B. 1987. *Metode Fitokimia Penuntun Cara Modern Menganalisis Tumbuhan*. Penerjemah: Padmawinata dan Soediro I. Bandung: ITB Press.
- Hariana, A. 2006. *Tumbuhan Obat dan Khasiatnya Seri 2*. Jakarta: Penebar Swadaya.
- Hoshino, K., O. Takeuchi., T. Kawaii., H. Sanjo., T. Ogawa., Y. Takeda., K. Takeda and S. Akira. 1999. Cutting Edge: Toll-Like Receptor 4 (TLR4) Deficient Mice are Hyporesponsive to Lipopolysaccharide: Evidence for TLR4 as The LPS Gene Product. *Journal Immunol*, 162: 3749-3752.
- Hossain, K.M. 2002. Characterization of Bacteria Isolated from Diarrhoeic Calves MS. *Thesis*. Bangladesh: Department of Microbiology and Hygiene, Agricultural University Mymensingh.
- Huang, L., Shilin C., and Meihua Y. 2012. *Euphorbia hirta* (Feiyangcao): A Review on Its Ethnopharmacology, Phytochemistry and Pharmacology. *Journal of Medicinal Plant Research*, 6 (39), ISSN 1996-0875.
- Hurley, D., McCusker, M.P., Fanning, S and Martins, M. 2014. Salmonella Host Interactions-Modulations of The Host Innate Immune System. *Frontiers In Immunology*, 5 (481).
- Iji, P. A., R. J. Hughes, M. Choet and R. R. Tivey. 2001. Intestinal structure and function of broiler chickens on wheat-based diets supplemented with a microbial enzyme. *Asian-Aust. J. Anim. Sci*, 14: 54-60.
- Imani, A.K.Q. 2005. *Tafsir Nurul Quran: Sebuah Tafsir Sederhana Menuju Cahaya Al-Quran*. Penerjemah: Salman Nano. Bandung: STKS Press.
- Inamoto, T., M. Namba., W.M Qi., K. Yamamoto., Y. Yokoo., H. Miyata., J. Kawano., T. Yokoyama., N. Hoshi and H. Kitagawa. 2008. An Immunohostochemical Detection of Actin and Myosin in The Indigenous Bacteria-Adhering Sites of Microvillous Columnar Epithelial Cells in *Peyer's Patches* and Intestinal Villi in The Rat Jejunoileum. *Journal Veteriner Medical Science*, 70 (11): 1153-1158.
- Jawetz, Melnick, Adelberg. 2005. *Mikrobiologi Kedokteran*, Edisi 1. Penerjemah dan Editor Bagian Mikrobiologi Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga. Jakarta: Salemba Medika.
- Johnson, K.E. 2011. Histologi dan Biologi Sel. Jakarta: Binarupa Aksara.

- Juliantina, F.R., Citra, D.A., Nirwani, B., Nurmasitoh, T., and Bowo, E.T. 2009.

 Manfaat Sirih Merah (*Piper crocatum*) Sebagai Agen Antibakterial
 Terhadap Bakteri Gram Positif dan Gram Negatif. *Jurnal Kedokteran dan Kesehatan Indonesia*.
- Junqueira, L.C. dan J. Carneiro. 2007. *Histologi Dasar Teks dan Atlas*. Jaka**rta**: Buku Kedokteran EGC.
- Kader, J., Noor, H.M., Radzi, S.M., and Wahab, N.A.A. 2013. Antibacterial Activities and Phytochemical Screening of The Acetone Extract from *Euphorbia hirta. International Journal of Medicinal Plant Research*, 2(4): 209-214.
- Katsir Ad-Dimasyqi, Ibnu. 2001. *Tafsir Ibnu Kasir Juz 7*. Penerjemah Bah**run** Abu Bakar. Bandung: Sinar Baru Algensindo.
- Kaur, J. and Jain, S.K. 2012. Role of Antigens and Virulence Factors of Salmonella enterica serovar typhi in its Pathogenesis. *Microbiological Research*, 167 (4): 199-210.
- Kayser, F.H., Bienz, K.A., Eckert, J., Zinkernagel, R.M. 2005. *Medical Microbiology*. New York: Stuttgart Thieme.
- Kresno, S.B. 2001. *Imunologi*: *Diagnosis dan prosedur laboratorium*, Edisi 4. Jakarta: Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia.
- Kumar, O.A., Naidu, L.M. and Raja Rao K.G. 2010. Antibacterial Evaluation of Snake Weed (*Euphorbia hirta L.*) *Journal Phytol*, 2 (3): 08-12.
- Kusuma, W dan Zaky. 2005. *Tumbuhan Liar Berkhasiat Obat*. Jaka**rta**: Agromedia Pustaka.
- Lewis, R.J. 1993. *Hawley's Condensed Chemical Dictionary*, 22th Edition. New York: Van Nostrand Reinhoid Company.
- Longo, D.L., Kasper, D.L., Jameson, J.L., Fauci, A.S., Hauser, S.L., and Loscalzo, J. 2012. *Salmonellosis: In Harrison's Principles of Internal Medicine 18th Ed.* USA: McGraw-Hill.
- Mamun-Or-Rashid, A.N.M., Mahmud, S., Towfique, N.Md., and Sen, M. 2013. A Compendium Ethnopharmaceutical Review on *Euphorbia hirta* L. *Ayurpharm Int J Ayur Alli Sci.*, 2 (2): 14-21.
- Moehario, Lucky H. 2009. The Molecular Epidemiology of *Salmonella typhi* Across Indonesia Reveals Bacterial Migration. *Journal Infect Dev Ctries*, 3(8): 579-584.

- Monack DM, Bouley DM, and Falkow S. 2004. *Salmonella typhimurium* persists within macrophages in the mesenteric lymph nodes of chronically infected Nramp1+/+ Mice and can be reactivated by IFNγ neutralization. *JEM*, 199: 231-41.
- Monack, D.M. 2012. Salmonella Persistence and Transmission Strategies. *CUIT Op in Micro*, 15: 100-107.
- Murray, Patrick R., Baron, E.J., Pfaller, M.A., Tenover, F.C., and Yolken, R.H. 1999. *Manual of Clinical Microbiology*, 7th Edition. America Society for Microbiology. Esai Penelitian Tanaman Obat dan Aromatik.
- Okonko, I., Soleye, F., Eyarefe, O., Amusan, T., Abubakar, M., Adeyi, A., Ojezele, M., and Fadeyi, A. 2010. Prevalence of *Salmonella typhi* among Patients in Abeokuta, South Western Nigeria. *British Journal of Pharmacology and Toxicology*, 1(1): 6-14.
- Ozkaya, H., Akoan, A.B., Aydemir, G., Aydindz, S., Razia, Y., Gammon, S.T., McKinney, J. 2012. *Salmonella typhimurium* Infection in Balb/c Mice: A Comparison of Tissue Bioluminescence, Tissue Culture and Mice Clinical Score. *New Microbiol*, 35 (1): 53-59.
- Parry, C.M. 2006. Epidemiological and Clinical Aspects of Human Typhoid Fever. In: Pietro Mastroeni (Ed.), Salmonella Infection: Clinincal, Immunological and Molecular Aspects. New York: Cambridge University Press.
- Parry, C.M., Hien, T.T., Dougan, G., White, N.J., and Farrar, J.J. 2002. Typhoid Fever. *N Engl J Med*, 347: 1770-1782
- Pavot, V., Rocheneau, N., Genin, C., Verner, B., and Paul, S. 2012. New Insight in Mucosal Vaccine Development. *Vaccine*, 30: 142-154.
- Poornima and Prabakaran, R. 2012. Preliminary Phytochemical Screening and Antibacterial Activity of *Acalypha indica* and *Euphorbia hirta* of Family Euphorbiaceae Against Some Patogenic Organisms. *International Journal of Agricultural Sciences*, 2 (10): 34-38.
- Prajapati, N.D, Purohit, S.S., Sharma, A.K., and Kumar, T. 2003. *Handbook of Medicinal Plants*. Jodhpur India: Agarbios.
- Prescott, L.M., Harley, J.P., and Klein, D.A. 2002. *Microbiology*, 5th Edition. New York: McGraw-Hill.

- Prihantiny, Linda Safitry. 2010. Hubungan Pemberian Ekstrak Patikan Kebo (Euphorbia Hirta L.) Terhadap Hitung Sel Mast Pada Mencit Balb/C Model Asma Alergi. *Skripsi*. Surakarta: Fakultas Kedokteran Universitas Sebelas Maret.
- Qardawi, Yusuf. 1998. *Al-Qur'an Berbicara Tentang Akal dan Ilmu Pengetahuan*, Jakarta: Gema Insani.
- Radji, Maksum. 2005. Peranan Bioteknologi dan Mikroba Endofit dalam Pengembangan Obat Herbal. *Majalah Ilmu Kefarmasian*, 2(3). Departemen Farmasi, FMIPA-UI.
- Raetz, C.R and C. Whitfield. 2002. Lipopolysaccharide Endotoxins. *Annu Rev. Biochem*, 71: 635-700.
- Raffatellu, Manuela., R. Paul, Wilson., Sebastian, E. Winter., and Andreas, J. Baumler. 2008. Clinical Pathogenesis of Typhoid Fever. *Journal Infect Developing Countries*, 2(4): 260-266.
- Rahayu, Siwipeni Irmawanti. 2013. The Effect of Curcumin and Cotrimoxazole in Salmonella typhimurium Infection in Vivo. *Tesis*. Malang: Fakultas Kedokteran Universitas Brawijaya.
- Ramesh, K.V. and Padmavathi, K. 2010. Assessment of Immunomodulatory Activity of *Euphorbia hirta* L. *Indian Journal of Pharmaceutical Sciences*, 72 (5): 621-625, ISSN: 0250-474X.
- Ramstad, E. 1995. *Modern Pharmacognosy*. London: Blackiston Division McGraw Hill Book Co Inc.
- Ribet, D. and Cossart, P. 2015. How Bacterial Pathogens Colonize Their Hosts and Invade Deeper Tissue. *Microbes and Infection*, 17 (3): 173-183.
- Robinson T. 1995. Kandungan Organik Tumbuhan Tinggi. Bandung: ITB.
- Roitt, I.M. and Delves, P.J. 2001. *Roitt's Essential Immunology*, 10th Edition. Massachusetts: Blackwell Science.
- Santoso, S. 2002. Protein Adhesin Salmonella tyhi Sebagai Faktor Virulensi Berpotensi Imunogenik Terhadap Produksi sIgA Protektif. *Disertasi*. Surabaya: Program Doktor Universitas Airlangga.
- Salyers, A.A. 2002. *Bacterial Pathogenesis: a Molecular Approach*, 2nd Edition. Washington DC: American Society for Microbiology.

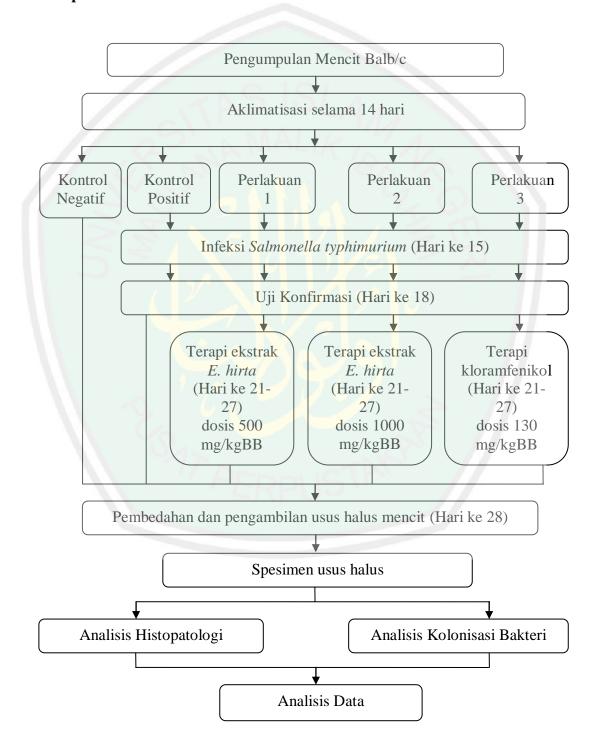
- Sari, Okvita Indah., Yusfiati, dan Fitmawati. 2014. Efek Ekstrak Etanol Daun Pelawan (Tristaniopsis obovata R.Br) Terhadap Struktur Jaringan Usus Halus Tikus Putih Jantan Galur Wistar. Repository FMIPA Universitas Riau Kampus Binawidya Pekanbaru.
- Seran, Eunike Risani. 2013. Hubungan Personal Hygiene dengan Kejadian Demam Tifoid di Wilayah Kerja Puskesmas Tumaratas. *E-journal Keperawatan* (*e-Kp*), 3 (2): 1-8.
- Sharma, S.K and Naveen, G. 2011. Biological Studies of The Plants from Genus Pluchea. *Annals of Biological Research*, 2 (3): 25-34. India: Department of Pharmaceutical Sciences.
- Shih, M.F., and Cherng, J.Y. 2012. Potential Applications of Euphorbia hirta in Pharmacology. *Drug Discovery Research in Pharmacognosy*. Edited by Prof. Omboon Vallisuta. Publisher InTech.
- Shihab, Q. 2002. Tafsir Al-Misbah Pesan, Kesan, dan Keserasian Al-Qur'an Volume II. Jakarta: Lentera Hati.
- Short, M.A. 2004. Linking The Sepsis Triad of Inflammation, Coagulation, and Suppressed Fibrinolysis to Infants. *Adv Neonatal Care*, 5: 258-73.
- Solimun. 2001. Pelaksanaan Penelitian. *Diklat Metodologi Penelitian LKIP dan PKM Kelompok Agrokompleks*. Malang: Universitas Brawijaya.
- Srilakshmi, M., Saravanan, R., Dhachinamoorthi, D., and Senthilkumar, K. 2012. Antibacterial Activity of Euphorbia hirta Extracts. *International Journal of Research*, 3 (3).
- Starks, A.M. 2006. Asembly of Csi Pili: The Role of Specific Residues of The Mayor Pilin, CooA. *Journal of Bacteriol*, 188 (1): 231-239.
- Subandi. 2010. Mikrobiologi Perkembangan, Kajian, dan Pengamatan dalam Prespektif Islam. Bandung: PT. Remaja Rosdakarya.
- Sudoyo, Aru W., Setyohadi, Bambang., Alwi, Idrus., K. Marcellus Simadibrata., dan Setiati, Siti. 2009. *Ilmu Penyakit Dalam*, Edisi V Jilid III. Jakarta: Internal Publishing.
- Suresh, K., Deepa, P., Harisaranraj, R., Vaira, Achudhan V. 2008. Antimicrobial and Phytochemical Investigation of the Leaves of *Carica papaya* L., *Cynodon dactylon* (L.) Pers., *Euphorbia hirta* L., *Melia azedarach* L. and *Psidium guajava* L. *Ethnobotanical Leaflets*, 12: 1184-1191.

- Syamsiah, Tajuddin. 2005. *Khasiat dan Manfaat Bawang Putih Raja Antibiotik Alami*, Cetakan IV. Jakarta: Agromedia Pustaka.
- Tanaka, A., M. Matsumoto, A. Nakagiri, S. Kato and K. Takeuchi. 2013. Flavonoid for effect NSAID-induced Intestinal Damage: Role of COX Inhibition. *Inflammopharmacology*, 10 (4-6): 313-325.
- Titilope, K.K., Rashidat, E.A., Christiana, O.C., Kehinde, E.R., Omobolaji, J.N., and Olajide, A.J. 2012. In Vitro Antimicrobial Activities of *Euphorbia hirta* Against Some Clinical Isolates. *Agriculture and Biology Journal of North America*, 3 (4): 169-174.
- Tjitrosoepomo, G. 2002. *Taksonomi Tumbuhan (Spermatophyta)*. Yogyakarta: Universitas Gadjah Mada.
- Torres, A.V., Carson, J.J., and Mastroeni, P. 2000. Antimicrobial Action of The NADPH Phagocyte Oxidase and Inducible Nitric Oxide Synthase in Experimental Salmonellosis.I. Effects on Microbial Killing by ophage in Activated Peritoneal Macrophage in vitro. *J.Exp Med*, 192 (2): 227-235.
- Underwood, J.C.E. 2000. *Patologi Umum dan Sistemik*, Volume 2 Edisi 2. Editor Edisi Bahasa Indonesia: Sarjadi. Jakarta: EGC.
- Upadhyay, B., Singh, K. P., and Kumar, A. 2010. Pharmacognostical and Antibacterial Studies of Different Extracts of *Euphorbia hirta* L. *Journal of Phytology*, 2 (6): 55-60.
- Uppala, Praveen Kumar and Madhusha Reddy Y. 2014. Study Of Antioxidant Activity Of *Euphorbia Hirta* Linn Whole Plant In Mice. *World Journal Of Pharmacy And Pharmaceutical Sciences*, 3 (6): 1008-1022
- Voight, R. 1995. *Buku Pelajaran Teknologi Farmasi*. Terjemahan Soendani N.S. Yogyakarta: UGM Press.
- Volk, W.A and M.F. Wheeler. 1993. *Mikrobiologi Dasar*, Edisi 5 Jilid 1. Jakarta: Erlangga.
- Waluyo, Lud. 2010. Teknik dan Metode Dasar dalam Mikrobiologi. Malang: UMM Press.
- WHO. 2003. Background Document: The Diagnosis, Treatment and Prevention of Typhoid Fever. Communicable Disease Surveillance and Response Vaccines and Biologicals. Department of Vaccines and Biological CH-1211 Geneva 27, Switzerland.

- Widyaningrum, Trianik dan Esti Setiawati. 2016. Uji Aktivitas Antibakteri Ekstrak Etanol Herba Patikan Kebo (Euphorbia hirta L.) Terhadap Salmonella thypi. BioWallacea Jurnal Ilmiah Ilmu Biologi, 2 (1): 20-27.
- Wilson, M. 2005. *Microbial Inhabitants of Humans: Their Ecology and Role in Health and disease*. United Kingdom: Cambridge University Press.
- Winarsi, H. 2007. Antioksidan Alami dan Radikal Bebas: Potensi dan Aplikasinya dalam Kesehatan. Yogyakarta: Kanisius.
- Yamamoto, S., Wada, J., Katayama, T., Jikimoto, T., Nakamura, M., Kinoshita, S., Lee, KM., Kawabata, M., Shirakawa, T. 2010. Genetically Modified Bifidobacterium Displaying Salmonella Antigen Protects Mice from Lethal Challenge of Salmonella typhimurium in a Murine Typhoid Fever Model Vaccine. 26: 6684-6691.
- Zaki, S.A. and Karande, S. 2011. Multidrug Resistant Typhoid Fever: A Review. Journal Infect Developing Countries, 5 (5): 324-337.

LAMPIRAN

Lampiran 1. Alur Penelitian



Lampiran 2. Penentuan dan Perhitungan Dosis

2.1 Dosis Ekstrak Etanol Patikan kebo (Euphorbia hirta L.)

Penyiapan suspensi dosis ekstrak etanol Patikan kebo (*Euphorbia hirta* L.) menggunakan perhitungan sebagai berikut:

a. Dosis 500 mg/kgBB

$$500 \text{ mg}$$
 x $50\% = 0.25 \text{ gram}$ 1000 gram

Jadi diperoleh dosis 0.25 g untuk satu ekor mencit. Volume ekstrak yang disondekan sebanyak 1 ml per mencit yang dilarutkan dengan aquades

$$0.25 \text{ g/1 ml} = 0.25 \text{ g/ml}$$

Jadi konsentrasi ekstrak yang dibutuhkan untuk tiap ekor mencit yaitu 0.25 g/ml. Digunakan 4 ekor mencit untuk tiap kelompok perlakuan

$$1 \text{ ml } x \text{ 4 ekor} = 4 \text{ ml}$$

Berat ekstrak yang dibutuhkan untuk 1 kelompok perlakuan (dosis 500 mg/kgBB) yaitu 0.25 g/ml x 4 ml = 1 gram

Jadi ekstrak sebanyak 1 gram yang dilarutkan dalam 4 ml aquades, disondekan pada 4 ekor mencit masing-masing 1 ml untuk memperoleh dosis sebesar 500 mg/kgBB.

b. Dosis 1000 mg/kgBB

$$\frac{1000 \text{ mg}}{1000 \text{ gram}}$$
 x 50% = 0.5 gram

Jadi diperoleh dosis 0.5 g untuk satu ekor mencit. Volume ekstrak yang disondekan sebanyak 1 ml per mencit yang dilarutkan dengan aquades

$$0.5 \text{ g/1 ml} = 0.5 \text{ g/ml}$$

Jadi konsentrasi ekstrak yang dibutuhkan untuk tiap ekor mencit yaitu 0.5 g/ml. Digunakan 4 ekor mencit untuk tiap kelompok perlakuan

1 ml x 4 ekor = 4 ml

Berat ekstrak yang dibutuhkan untuk 1 kelompok perlakuan (dosis 500 mg/kgBB) yaitu 0.5 g/ml x 4 ml = 2 gram

Jadi ekstrak sebanyak 2 gram yang dilarutkan dalam 4 ml aquades, disondekan pada 4 ekor mencit masing-masing 1 ml untuk memperoleh dosis sebesar 1000 mg/kgBB.

2.2 Dosis Kloramfenikol

Dosis kloramfenikol untuk manusia sebesar 1000 mg/kgBB, sehingga dosis untuk mencit dikonversikan dari dosis manusia, yaitu

$$1000 \text{ mg/kgBB} \times 0.0026 = 2.6 \text{ mg}$$

Pada penelitian ini menggunakan mencit dengan berat rata-rata 20 gram, sehingga

$$2.6 \text{ mg}/20 \text{ g} = 130 \text{ mg} = 0.13 \text{ g}$$

Jadi diperoleh dosis 0.13 g untuk satu ekor mencit. Volume yang disondekan sebanyak 1 ml per mencit yang dilarutkan dengan aquades

$$0.13 \text{ g/1 ml} = 0.13 \text{ g/ml}$$

Jadi konsentrasi kloramfenikol yang dibutuhkan untuk tiap ekor mencit yaitu 0.13 g/ml. Digunakan 4 ekor mencit untuk tiap kelompok perlakuan

$$1 \text{ ml } x \text{ 4 ekor} = 4 \text{ ml}$$

Berat kloramfenikol yang dibutuhkan yaitu 0.13 g/ml x 4 ml = 0.52 gram

Lampiran 3. Data Hasil Penelitian

3.1 Hasil Pengukuran Ketebalan Mukosa Usus Halus Mencit

	Keteba	Halus	Rata-		
Kelompok		Rata			
	1	2	3	4	(mm)
K- (Normal)	0.834	1.330	1.031	1.077	1.068
K+ (Infeksi Salmonella typhimurium)	0.735	0.578	0.676	0.714	0.676
P1 (Infeksi <i>Salmonella</i> typhimurium + ekstrak etanol <i>E. hirta</i> 500 mg/kgBB)	0.982	0.866	0.574	0.827	0.812
P2 (Infeksi <i>Salmonella</i> typhimurium + ekstrak etanol E. hirta 1000 mg/kgBB)	0.989	0.951	0.881	1.028	0.962
P3 (Infeksi <i>Salmonella</i> typhimurium + kloramfenikol 130 mg/kgBB)	1.092	0.905	0.459	0.766	0.805

3.2 Hasil Pengukuran Luas Permukaan Vili Usus Halus Mencit

Kelompok	Luas Permukaan Vili (mm²)				Rata- Rata
Kelonipok	1	2	3	4	(mm ²)
K- (Normal)	8.50	5.71	13.00	5.43	8.16
K+ (Infeksi Salmonella typhimurium)	6.37	5.57	5.83	6.80	6.14
P1 (Infeksi <i>S. typhimurium</i> + ekstrak etanol <i>E. hirta</i> 500 mg/kgBB)	5.00	5.67	9.00	10.33	7.50
P2 (Infeksi <i>S. typhimurium</i> + ekstrak etanol <i>E. hirta</i> 1000 mg/kgBB)	7.00	8.00	10.00	7.40	8.10
P3 (Infeksi <i>S. typhimurium</i> + kloramfenikol 130 mg/kgBB)	4.71	6.85	9.00	6.62	6.79

3.3 Hasil Perhitungan Jumlah Koloni S. typhimurium Usus Halus Mencit

Kelompok	Juml	Rata- Rata			
Kelompok	1	2	3	4	(cfu/g)
K- (Normal)	0	0	0	0	0
K+ (Infeksi Salmonella typhimurium)	0	5.7x10 ¹⁰	5.0x10 ¹⁰	4.6x10 ¹⁰	3.8x10 ¹⁰
P1 (Infeksi <i>Salmonella typhimurium</i> + ekstrak etanol <i>E. hirta</i> 500 mg/kgBB)	0	5.0x10 ¹⁰	1.0x10 ¹⁰	4.2x10 ¹⁰	2.5x10 ¹⁰
P2 (Infeksi <i>Salmonella</i> typhimurium + ekstrak etanol <i>E. hirta</i> 1000 mg/kgBB)	5.7x10 ¹⁰	1.0x10 ¹⁰	1.5x10 ¹⁰	1.0x10 ¹⁰	2.3x10 ¹⁰
P3 (Infeksi <i>S typhimurium</i> + kloramfenikol 130 mg/kgBB)	0	0	1.3x10 ¹⁰	1.0x10 ¹⁰	0.6×10^{10}

Lampiran 4. Hasil Analisis SPSS

4.1 Hasil Analisis Statistik Ketebalan Mukosa Usus Halus Mencit

1. Uji Normalitas dengan Kolmogorov Smirnov Test

One-Sample Kolmogorov-Smirnov Test

	~ NS 181	KETEBALAN MUKOSA USUS	PERLAKUAN
N	MALL	16	16
Normal Parameters ^a	Mean	.81394	2.50
	Std. Deviation	.181338	1.155
Most Extreme	Absolute	.113	.167
Differences	Positive	.091	.167
3 3 /	Negative	113	167
Kolmogorov-Smirnov Z		.452	.670
Asymp. Sig. (2-tailed)		.987	.760

a. Test distribution is Normal.

2. Uji Homogenitas Lavene

Test of Homogeneity of Variances

Levene Statistic	df1	df2	Sig.
2.216	3	12	.139

3. One Way Anova

ANOVA

	Sum of Squares	df	Mean Square	F	Sig.
Between Groups	.165	3	.055	2.005	.167
Within Groups	.329	12	.027		
Total	.493	15			

4.2 Hasil Analisis Statistik Luas Permukaan Vili Usus Halus Mencit

1. Uji Normalitas dengan Kolmogorov Smirnov Test

One-Sample Kolmogorov-Smirnov Test

		LUAS PERMUKAAN VILI USUS	PERLAKUAN
N		16	16
Normal Parameters ^a	Mean	.8419	2.50
	Std. Deviation	.10269	1.155
Most Extreme	Absolute	.113	.167
Differences	Positive	.113	.167
	Negative	113	167
Kolmogorov-Smirnov Z		.452	.670
Asymp. Sig. (2-tailed)	ecl	.987	.760

a. Test distribution is Normal.

2. Uji Homogenitas Lavene

Test of Homogeneity of Variances

Levene Statistic	df1	df2	Sig.
3.299	0 (3	12	.058

3. One Way Anova

ANOVA

	Sum of Squares	df	Mean Square	F	Sig.
Between Groups	.030	3	.010	.940	.452
Within Groups	.128	12	.011		
Total	.158	15			

4.3 Hasil Analisis Statistik Jumlah Koloni Bakteri di Usus Halus Mencit

1. Uji Normalitas dengan Kolmogorov Smirnov Test

One-Sample Kolmogorov-Smirnov Test

		JUMLAH KOLONI BAKTERI	PERLAKUAN
N		16	15
Normal Parameters	^a Mean	2.312	2.40
	Std. Deviation	2.2533	1.121
Most Extreme	Absolute	.266	.173
Differences	Positive	.266	.173
	Negative	174	170
Kolmogorov-Smirno	v Z	1.063	.669
Asymp. Sig. (2-taile	d)	.208	.7 <mark>6</mark> 2

a. Test distribution is Normal.

2. Uji Homogenitas Lavene

Test of Homogeneity of Variances

Levene Statistic	df1	df2	Sig.
2.087	3	12	.155

3. One Way Anova

ANOVA

	Sum of Squares	df	Mean Square	F	Sig.
Between Groups	21.452	3	7.151	1.569	.248
Within Groups	54.705	12	4.559		
Total	76.158	15			

Lampiran 5. Perhitungan Luas Permukaan Vili Usus Halus

1. Kelompok Kontrol Negatif (Normal)

a. K-1: Lebar basal vil = 0.2572 mm

Lebar apikal vil = 0.0838 mm

Tinggi vil = 0.5504 mm

Luas permukaan vili = (0.2572+0.0838): (0.0838x0.5504)

 $= 0.34 : 0.04 = 8.50 \text{ mm}^2$

b. K-2: Lebar basal vil = 0.2950 mm

Lebar apikal vil = 0.0961 mm

Tinggi vili = 0.7154 mm

Luas permukaan vil = (0.2950+0.0961): (0.0961×0.7154)

 $= 0.40 : 0.07 = 5.71 \text{ mm}^2$

c. K-3: Lebar basal vil = 0.3355 mm

Lebar apikal vil = 0.0536 mm

Tinggi vili = 0.6724 mm

Luas permukaan vili = (0.3355+0.0536): (0.0536x0.6724)

 $= 0.39 : 0.03 = 13.00 \text{ mm}^2$

d. K-4: Lebar basal vili = 0.2922 mm

Lebar apikal vili = 0.0891 mm

Tinggi vili = 0.7770 mm

Luas permukaan vili = (0.2922+0.0891) : (0.0891x0.7770)

 $= 0.38 : 0.07 = 5.43 \text{ mm}^2$

2. Kelompok Kontrol Positif (Infeksi Salmonella typhimurium)

a. K+1: Lebar basal vili = 0.3807 mm

Lebar apikal vili = 0.1336 mm

Tinggi vili = 0.5776 mm

Luas permukaan vili = (0.3807+0.1336): (0.1336x0.5776)

 $= 0.51 : 0.08 = 6.37 \text{ mm}^2$

b. K+2: Lebar basal vili = 0.4221 mm

Lebar apikal vili = 0.3576 mm

Tinggi vili = 0.4011 mm

Luas permukaan vili = (0.4221+0.3576): (0.3576x0.4011)

 $= 0.78 : 0.14 = 5.57 \text{ mm}^2$

c. K+3: Lebar basal vili = 0.2411 mm

Lebar apikal vili = 0.1078 mm

Tinggi vili = 0.5316 mm

Luas permukaan vili = (0.2411+0.1078) : (0.1078x0.5316)

 $= 0.35 : 0.06 = 5.83 \text{ mm}^2$

d. K+4: Lebar basal vili = 0.2428 mm

Lebar apikal vili = 0.1012 mm

Tinggi vili = 0.5427 mm

Luas permukaan vili = (0.2428+0.1012): (0.1012x0.5427)

 $= 0.34 : 0.05 = 6.80 \text{ mm}^2$

3. Kelompok Perlakuan 1 (Infeksi *Salmonella typhimurium* + Ekstrak Etanol *Euphorbia hirta* 500 mg/kgBB)

a. P1.1: Lebar basal vili = 0.2058 mm

Lebar apikal vili = 0.0968 mm

Tinggi vili = 0.6215 mm

Luas permukaan vili = (0.2058+0.0968): (0.0968×0.6215)

 $= 0.30 : 0.06 = 5.00 \text{ mm}^2$

b. P1.2: Lebar basal vili = 0.2267 mm

Lebar apikal vili = 0.1105 mm

Tinggi vili = 0.5641 mm

Luas permukaan vili = (0.2267+0.1105): (0.1105×0.5641)

 $= 0.34 : 0.06 = 5.67 \text{ mm}^2$

c. P1.3: Lebar basal vili = 0.1307 mm

Lebar apikal vili = 0.1373 mm

Tinggi vili = 0.2406 mm

Luas permukaan vili = (0.1307+0.1373): (0.1373x0.2406)

 $= 0.27 : 0.03 = 9.00 \text{ mm}^2$

d. P1.4: Lebar basal vili = 0.2613 mm

Lebar apikal vili = 0.0533 mm

Tinggi vili = 0.5676 mm

Luas permukaan vili = (0.2613+0.0533): (0.0533x0.5676)

 $= 0.31 : 0.03 = 10.33 \text{ mm}^2$

4. Kelompok Perlakuan 2 (Infeksi *Salmonella typhimurium* + Ekstrak Etanol *Euphorbia hirta* 1000 mg/kgBB)

a. P2.1: Lebar basal vili = 0.2020 mm

Lebar apikal vili = 0.0823 mm

Tinggi vili = 0.5771 mm

Luas permukaan vili = $(0.2020+0.0823) : (0.0823 \times 0.5771)$

 $= 0.28 : 0.04 = 7.00 \text{ mm}^2$

b. P2.2: Lebar basal vili = 0.2945 mm

Lebar apikal vili = 0.0990 mm

Tinggi vili = 0.5541 mm

Luas permukaan vili = (0.2945+0.0990): (0.0990x0.5541)

 $= 0.40 : 0.05 = 8.00 \text{ mm}^2$

c. P2.3: Lebar basal vili = 0.2450 mm

Lebar apikal vili = 0.0584 mm

Tinggi vili = 0.5799 mm

Luas permukaan vili = (0.2450+0.0584): (0.0584×0.5799)

 $= 0.30 : 0.03 = 10.00 \text{ mm}^2$

d. P2.4: Lebar basal vili = 0.2866 mm

Lebar apikal vili = 0.0917 mm

Tinggi vili = 0.5895 mm

Luas permukaan vili = (0.2866+0.0917): (0.0917x0.5895)

 $= 0.37 : 0.05 = 7.40 \text{ mm}^2$

Kelompok Perlakuan 3 (Infeksi Salmonella typhimurium + Kloramfenikol 130 mg/kgBB)

a. P3.1: Lebar basal vili = 0.2337 mm

Lebar apikal vili = 0.1001 mm

Tinggi vili = 0.7241 mm

Luas permukaan vili = (0.2337+0.1001): (0.10017x0.7241)

 $= 0.33 : 0.07 = 4.71 \text{ mm}^2$

b. P3.2: Lebar basal vili = 0.3237 mm

Lebar apikal vili = 0.1572 mm

Tinggi vili =.4555 mm

Luas permukaan vili = (0.3237+0.1572): (0.1572×0.4555)

 $= 0.48 : 0.07 = 6.85 \text{ mm}^2$

c. P3.3: Lebar basal vili = 0.2336 mm

Lebar apikal vili = 0.1270 mm

Tinggi vili = 0.2770 mm

Luas permukaan vili = (0.2336+0.1270) : (0.1270x0.2770)

 $= 0.36 : 0.04 = 9.00 \text{ mm}^2$

d. P3.4: Lebar basal vili = 0.3757 mm

Lebar apikal vili = 0.1587 mm

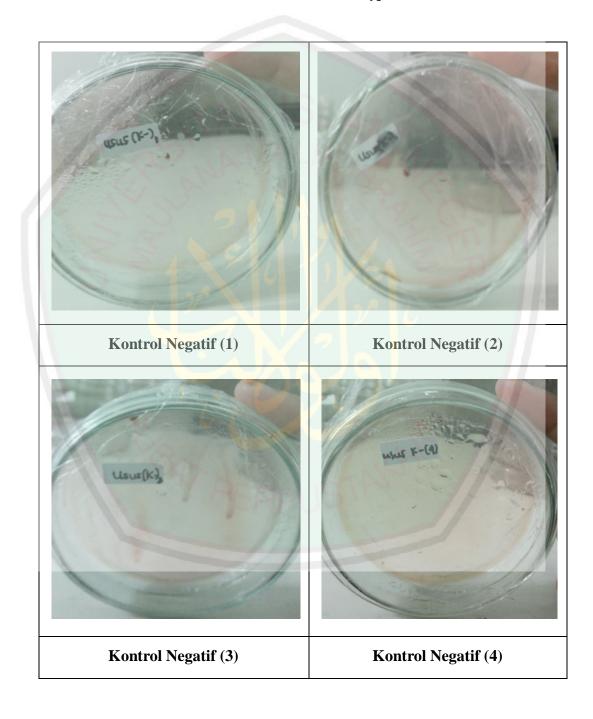
Tinggi vili = 0.5312 mm

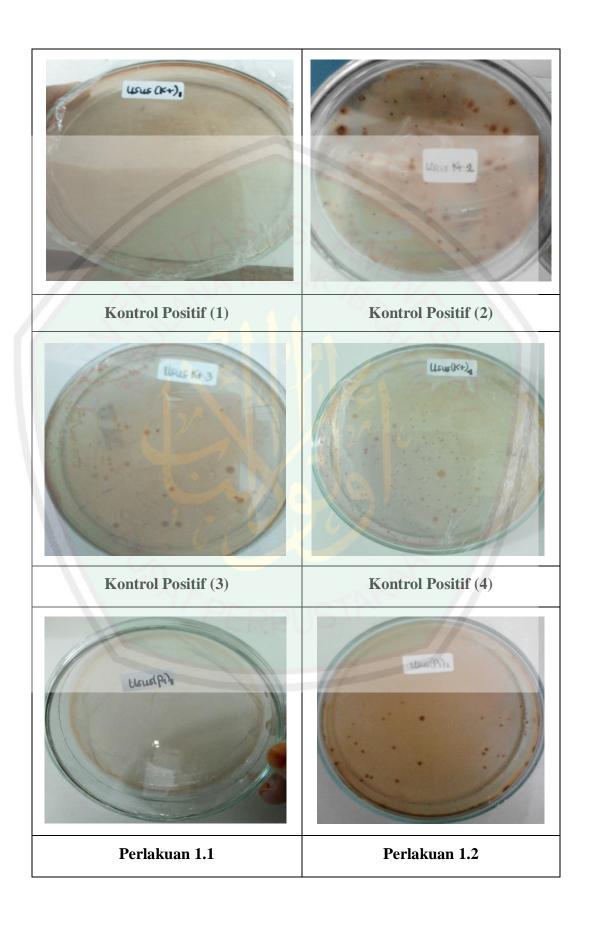
Luas permukaan vili $= (0.3757+0.1587) : (0.1587 \times 0.5312)$

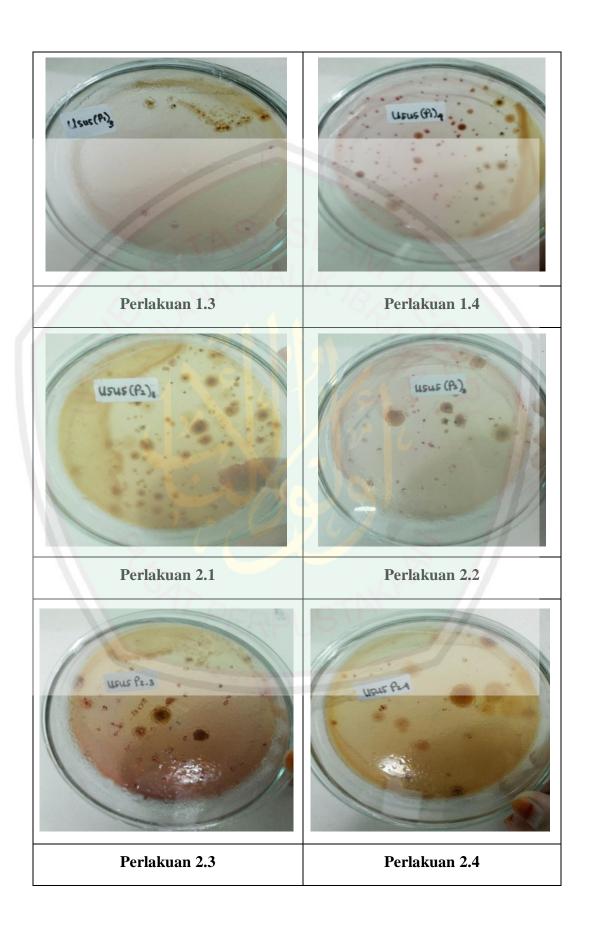
 $= 0.53 : 0.08 = 6.62 \text{ mm}^2$

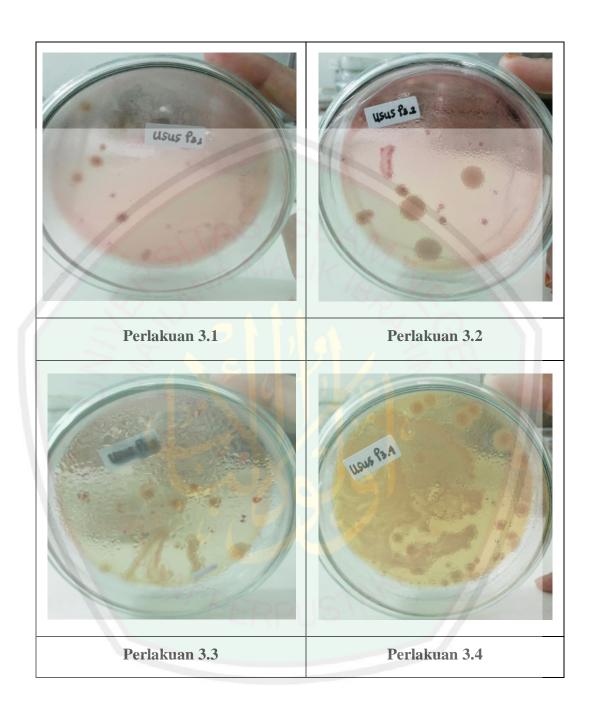
Lampiran 6. Gambar Hasil Koloni Bakteri S. typhimurium

DOKUMENTASI KOLONI S. typhimurium



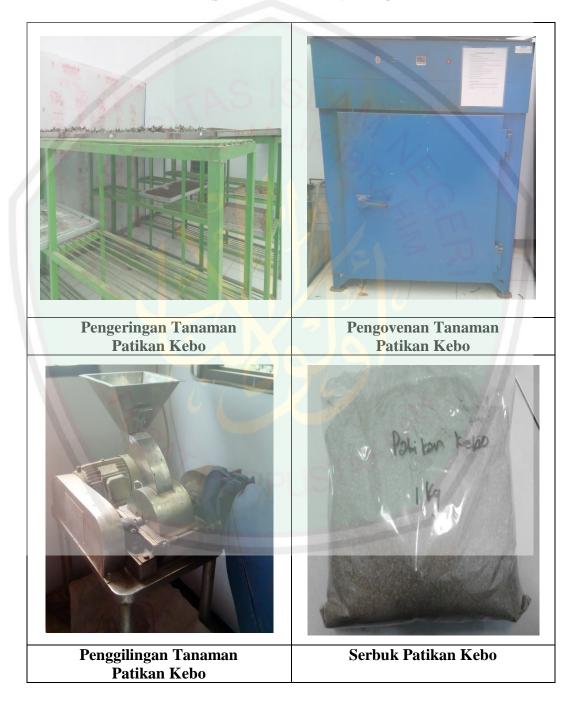






Lampiran 7. Dokumentasi Proses Pembuatan Ekstrak Patikan Kebo

DOKUMENTASI PROSES PEMBUATAN EKSTRAK PATIKAN KEBO







Penyaringan Filtrat Patikan kebo



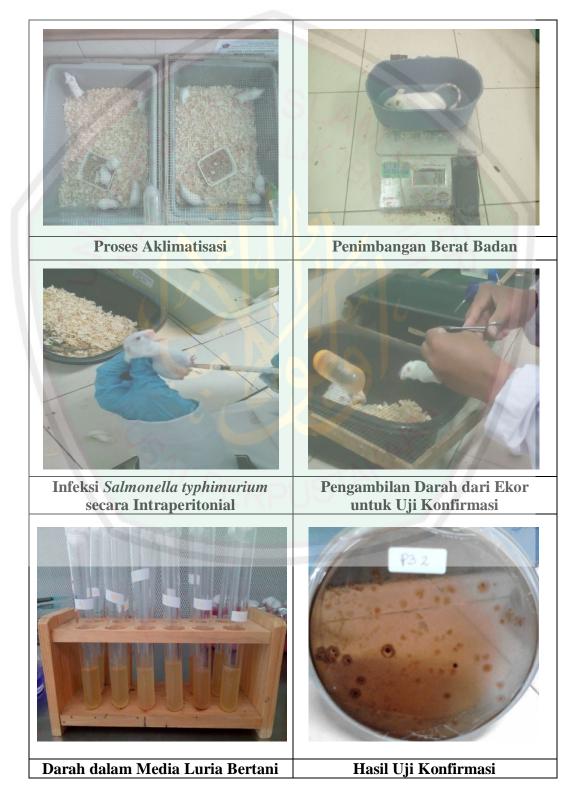
Proses Pemekatan Ekstrak dengan **Rotary Evaporator**

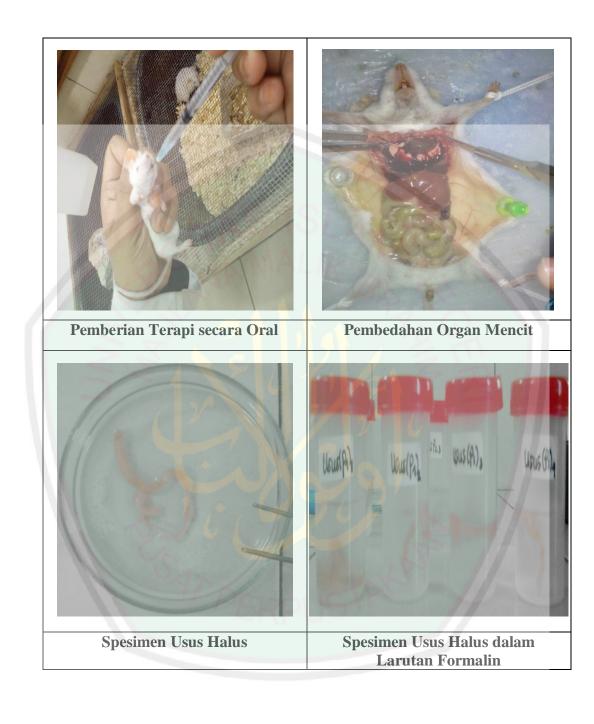


Ekstrak Berbentuk Pasta

Lampiran 8. Dokumentasi Proses Penelitian

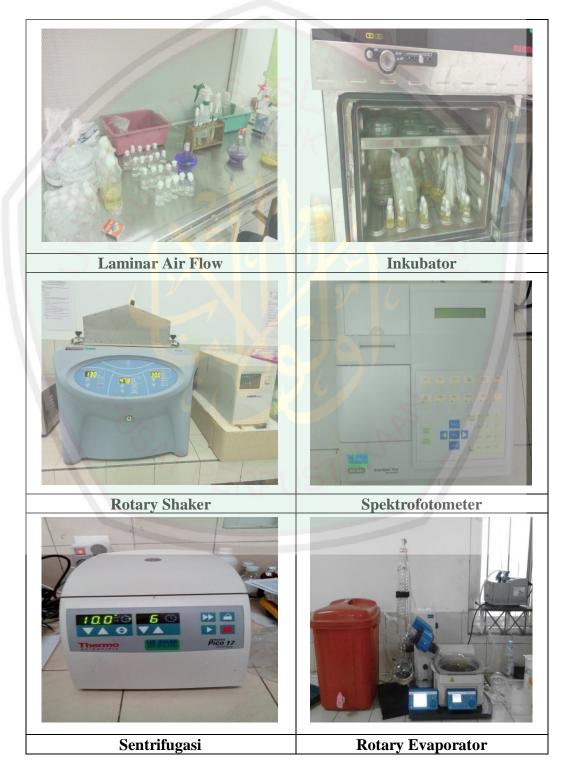
DOKUMENTASI PROSES PENELITIAN



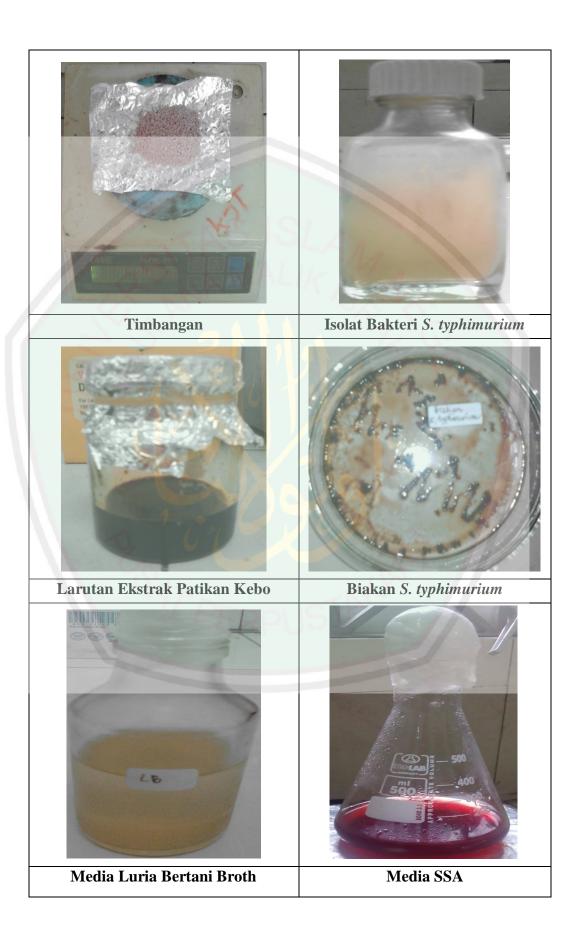


Lampiran 9. Dokumentasi Alat dan Bahan Penelitian

DOKUMENTASI ALAT DAN BAHAN PENELITIAN











KEMENTRIAN AGAMA

UNIVERSITAS ISLAM NEGERI MAULANA MALIK IBRAHIM MALANG FAKULTAS SAINS DAN TEKNOLOGI

JURUSAN BIOLOGI

Jl.Gajayana No.50 Malang 65144 Telp./Faks. (0341) 558933

Website:http//biologi.uin-malang.ac.id

Email:

BUKTI KONSULTASI SKRIPSI

Nama : Fina Syifa'una Musthoza

NIM : 12620102 Program Studi : S1 Biologi

Semester : IX TA. 2016/2017

Pembimbing : drg. Risma Aprinda Krisanti, M.Si

Judul Skripsi : Pengaruh Pemberian Ekstrak Etanol Patikan Kebo (Euphorbia

hirta L.) Terhadap Gambaran Histopatologi dan Jumlah Koloni Bakteri Usus Halus Mencit Yang Diinfeksi Salmonella

typhimurium

No	Tanggal	Uraian Materi Konsultasi	Ttd. Pembimbing
1.	14 April 2016	Pengajuan Judul Skripsi	1. (Ju
2.	21 April 2016	Konsultasi Bab I	2. Ju
3.	28 April 2016	Revisi Bab I	3. (hu
4.	03 Mei 2016	Revisi Bab I	- 4. Try
5.	09 Mei 2016	Revisi Bab I	5. Cru :
6.	12 Mei 2016	Acc Bab I	F. 6. (74)
7.	17 Mei 2016	Konsultasi Bab II	7.
8.	19 Mei 2016	Revisi Bab II	8. Qu
9.	24 Mei 2016	Acc Bab II	9. ()u 5
10.	26 Mei 2016	Konsultasi Bab III	10. (Nu
11.	31 Mei 2016	Revisi Bab III	11. Jus
12.	06 Juni 2016	Revisi Bab III	12. Ou
13.	09 Juni 2016	Acc Bab III	13. Си
14.	13 Juni 2016	Acc Bab I, II, dan III	14. Qu
15.	24 Oktober 2016	Konsultasi Data Hasil	15.
	: !	Pengukuran Histologi dan	
		Jumlah Koloni Bakteri	T M
16.	27 Oktober 2016	Konsultasi Data SPSS	16. j
	 -	Pengukuran Histologi dan	Chu !
	j	Jumlah Koloni Bakteri	
17.	01 November 2016	Konsultasi Pembahasan	17. (bu 3
18.	07 November 2016	Konsultasi Pembahasan	1 18. Yu
19.	10 November 2016	Revisi Bab IV	19. (Ju
20.	14 November 2016	Revisi Bab IV	20. Lw.
21.	17 November 2016	Revisi Bab IV	21. (Sig. 1



KEMENTRIAN AGAMA UNIVERSITAS ISLAM NEGERI MAULANA MALIK IBRAHIM MALANG FAKULTAS SAINS DAN TEKNOLOGI

JURUSAN BIOLOGI

Jl.Gajayana No.50 Malang 65144 Telp./Faks. (0341) 558933

Website:http//biologi.uin-malang.ac.id

Email: biologi@uin-malang.ac.id

No	Tanggal	Uraian Materi Konsultasi	Ttd. Pembimbing
22.	22 November 2016	Konsultasi Bab V	1 22. Py
23.	25 November 2016	Revisi Bab V	23. Ou
24.	29 November 2016	Konsultasi Abstrak	£ 24. (14)
25.	07 Desember 2016	Revisi Abstrak	25. Più
26.	16 Desember 2016	Acc Bab IV, V, dan Abstrak	26. Qui
27.	27 Desember 2016	Acc Skripsi	27. Ou
28.	10 Januari 2017	Acc Keseluruhan	28. QW

Pembimbing Skripsi,

Quis

drg. Risma Aprinda Kristanti, M.Si NIP. 19821005 200912 2 001 Malang, 11 Januari 2017

Ketua Jurusan,

Dr. Evika Sandi-Savitri, MP NIP. 1974101820031 2 2002





KEMENTRIAN AGAMA UNIVERSITAS ISLAM NEGERI MAULANA MALIK IBRAHIM MALANG FAKULTAS SAINS DAN TEKNOLOGI

JURUSAN BIOLOGI

Jl.Gajayana No.50 Malang 65144 Telp./Faks. (0341) 558933

Website:http//biologi.uin-malang.ac.id Email: biologi@uin-malang.ac.id

BUKTI KONSULTASI SKRIPSI

Nama : Fina Syifa'una Musthoza

NIM : 12620102 Program Studi : Biologi

Semester : IX TA. 2016/2017
Pembimbing : Mujahidin Ahmad, M.Sc

Judul Skripsi : Pengaruh Pemberian Ekstrak Etanol Patikan Kebo (Euphorbia

hirta L.) Terhadap Gambaran Histopatologi dan Jumlah Koloni Bakteri Usus Halus Mencit Yang Diinfeksi Salmonella

typhimurium

No	Tanggal	Uraian Materi Konsultasi	Ttd. Pembimbing
1.	10 Juni 2016	Konsultasi Bab I	1. 744
2.	17 November 2016	Koonsultasi Bab I dan II	2 2
3.	27 November 2016	Konsultasi Bab I, II, dan IV	3.
4.	23 Desember 2016	Acc Bab I, II, dan IV	11 4. 7
5.	27 Desember 2016	Acc Skripsi	5.
6.	10 Januari 2017	Acc Keseluruhan	6.164

Pembimbing Skripsi,

Mujahidin Ahmad, M.Sc NIPT. 2013 0902 1313 Malang, 11 Januari 2017

Ketua Jurusan,

Dr. Evika Sandi Savitri, MP NIP. 1974101820031 2 2002

