

BAB II

LANDASAN TEORI

A. Tinjauan Pustaka

1. Ulkus Diabetik

a. Definisi

Ulkus didefinisikan sebagai adanya luka atau rusaknya barier kulit sampai ke seluruh lapisan dermis dan proses penyembuhannya cenderung lambat. Komplikasi ini umumnya berhubungan dengan adanya kelainan syaraf dan pembuluh darah pada pasien. Adanya aterosklerosis pada pembuluh darah pasien yang terkena DM akan menurunkan aliran darah serta suplai darah pada jaringan (Fortuna, 2016).

b. Etiologi dan patofisiologis

Neuropati merupakan gangguan pembuluh darah dan infeksi sebagai tiga komplikasi utama dari diabetes yang memicu terjadinya ulkus dan gangren. Hilangnya sensasi rasa nyeri menyebabkan pasien tidak menyadari adanya luka kecil yang berulang dan baru akan menyadari setelah timbul infeksi atau ulkus. Adanya luka terbuka pada kulit memudahkan bakteri untuk masuk, tumbuh dan menyebar sedangkan hiperglikemia akan mempermudah pertumbuhan bakteri (Fortuna, 2016)

c. Terapi Antibiotik

Ciprofloxacin merupakan mikroba golongan fluorokuinolon paling umum digunakan obat ini memiliki spektrum luas, efektif terhadap gram positif, gram negatif dan terhadap enterobacteriaceae atau enterik gram negatif basil. Ciprofloxacin merupakan terapi ulkus atau gangren yang disebabkan oleh bakteri *C. freundii*, *E. cloacae*, *E. coli*, *K. oxytaca*, *K. pneumoniae*, *M. morgani*, *P. mirabilis*, *P. vulgaris*, *P. stuartii*, *Ps. Auruginosa*, *S. marcescens*, *S. aureus*, *S. epidermidis* dan *S. pyogenes* (kelompok A *Streptokokus Beta-hemolitik*). Mekanisme kerja dari kuinolon mengikat sintesis DNA bakteri dengan menghambat *topoisomerase II* (DNA girase) dan *topoisomerase IV* bakteri. Inhibisi DNA girase akan menghambat transkripsi dan replikasi secara normal (Fortuna, 2016).

2. Daun Waru

Tanaman waru banyak digunakan untuk pelindung tanaman lainnya atau sebagai peneduh, biasanya ditanam di pinggir jalan, sungai maupun pesisir pantai. Tanaman waru berasal dari daerah pasifik barat dan menyebar luas diberbagai wilayah, termasuk dalam ordo *Malvales* juga termasuk kedalam anggota keluarga *Malvaceae* dengan nama latin *Hibiscus tiliiceus* (Wicaksono, 2019).



Gambar 1. Daun waru (*Hibiscus tiliaceus*)

a. Klasifikasi

Klasifikasi menurut (S.Hut & Hendrati, 2014)

Kingdom	: <i>Plantae</i>
Sub kingdom	: <i>Tracheobionta</i>
Super divisi	: <i>Spermatophyta</i>
Divisi	: <i>Magnoliophyta</i>
Kelas	: <i>Magnoliopsida</i>
Sub kelas	: <i>Dilleniidae</i>
Ordo	: <i>Malvales</i>
Famili	: <i>Malvaceae</i>
Genus	: <i>Hibiscus</i>
Spesies	: <i>Hibiscus tiliaceus L.</i>

b. Morfologi

Tumbuhan daerah tropis berbatang sedang ini dapat tumbuh pada berbagai kondisi tanah, di daerah yang subur, batangnya lurus, namun pada tanah yang kurang subur batangnya cenderung tumbuh membengkok, serta percabangan dan daun-daunnya lebih lebar. Pohon bisa mencapai tinggi 5-15 m. Batangnya berkayu, bulat, bercabang banyak, warnanya cokelat. Daun bertangkai, tunggal, serta berbentuk jantung atau bundar telur, dengan diameter sekitar 19 cm. Pertulangan menjari dan warnanya hijau. Pada bagian bawah daun berambut abu-abu rapat. Bunganya berdiri sendiri atau 2-5 di dalam tandan, dengan 8-11 buah tajuk, berwarna kuning disertai dengan noda ungu pada

pangkal mahkota bagian dalam kemerah-merahan (S.Hut & Hendrati, 2014).

c. Manfaat dan Kandungan

Tumbuhan waru dapat bermanfaat sebagai antimikroba, antiradang, antibengkak, melancarkan pengeluaran nanah, membersihkan darah, menghentikan pendarahan, antikanker, lambung, payudara dan kulit. Daun waru juga bisa sebagai penyubur rambut, obat tuberkolosis, amandel, paru paru dan radang usus. Kandungan daun dan akar waru ada saponin dan flavonoid untuk mencegah pertumbuhan rambut dan radikal bebas, daunnya juga mengandung senyawa fenol dan akarnya mengandung senyawa tanin (Wicaksono, 2019).

3. Ekstraksi

Ekstraksi adalah pemisahan bahan aktif dari jaringan tumbuhan atau hewan dengan menggunakan pelarut yang sesuai dengan prosedur yang telah ditentukan. Proses ekstraksi, pelarut akan berdifusi sampai ke material padat dari tumbuhan dan akan melarutkan senyawa dengan polaritas yang sesuai dengan pelarutnya. Ekstrak adalah suatu sediaan kental yang diperoleh dengan cara mengekstraksi zat aktif pada simplisia nabati atau simplisia hewani menggunakan pelarut yang sesuai kemudian pelarut diuapkan dengan masa yang tersisa diperlukan sedemikian rupa sehingga memenuhi standar bahan baku yang digunakan (Sari AP, 2021).

Etanol adalah pelarut semi polar dan pelarut yang baik untuk ekstraksi karena dapat mengekstrak senyawa yang polar dan juga senyawa

non-polar. Pelarut etanol 70% relatif kurang toksik dibandingkan metanol, murah, mudah didapat dan ekstrak yang diperoleh tidak mudah ditumbuhi jamur dan bakteri, serta paling umum digunakan dalam pembuatan ekstrak. Etanol merupakan pelarut yang tidak karsinogen, dan mudah menguap dengan titik didih 78°C sehingga tidak meninggalkan residu yang tinggi. Pelarut etanol adalah pelarut dengan daya ekstraksi terbesar untuk senyawa alam molekul rendah seperti alkaloid, tanin, saponin dan flavonoid (Ahsan, 2021). Teknik-teknik ekstraksi adalah sebagai berikut:

1. Ekstraksi cara dingin

- a. Meserasi

Meserasi merupakan suatu proses penyaringan simplisia dengan perendaman menggunakan pelarut dengan sesekali diaduk pada suhu kamar. Meserasi yang dilakukan pengadukan secara terus menerus disebut juga meserasi kinetik dan dilakukan pengulangan penambahan pelarut setelah dilakukan penyaringan terhadap maserat pertama dan seterusnya juga disebut remeserasi (Purnamasari, 2021).

Kelebihan meserasi adalah prosesnya sederhana dan senyawa-senyawa yang termolabil tidak rusak. Sedang kerugiannya adalah memerlukan banyak pelarut, membutuhkan proses yang lama dalam waktu beberapa hari dan proses penyaringan yang tidak sempurna (Ahsan, 2021).

b. Perkolasi

Perkolasi merupakan ekstraksi pelarut yang selalu baru yang umum dilakukan pada temperatur ruangan. Prinsip perkolasi adalah menempatkan serbuk simplisia pada suatu bejana silinder, yang bagian bawahnya diberi sekat berpori. Proses terdiri dari tahap pengembangan bahan, tahap maserasi antara, tahap perkolasi sebenarnya (penetesan/ penampungan ekstrak), sampai diperoleh ekstrak (perkolat) yang jumlahnya 1-5 kali bahan (Ahsan, 2021).

2. Ekstraksi cara panas

a. Reflux

Pada metode reflux, sampel dimasukkan bersama pelarut ke dalam labu yang dihubungkan dengan kondensor. Pelarut dipanaskan hingga mencapai titik didih. Uap terkondensasi dan kembali ke dalam labu (Mukhriani, 2014).

b. Sokletasi

Metode ini dilakukan dengan menempatkan serbuk sampel dalam sarung selulosa atau kertas saring dalam klonsong yang ditempatkan di atas labu dan di bawah kondensor. Pelarut yang sesuai dimasukkan ke dalam labu dan suhu penangas diatur di bawah suhu reflux. Keuntungan dari metode ini adalah proses ekstraksi yang kontinyu, sampel terekstraksi oleh pelarut murni hasil kondensasi sehingga tidak membutuhkan banyak pelarut dan tidak memakan banyak waktu. Kerugiannya adalah senyawa bersifat

termolabil dapat terdegradasi karena ekstrak diperoleh terus-menerus berada pada titik didih (Mukhriani, 2014).

c. Digesti

Merupakan teknik meserasi pada temperatur yang lebih tinggi dari temperatur ruangan, dilakukan pada temperatur 40-50⁰C (Rifqi, 2017).

d. Infus

Merupakan ekstraksi dengan pelarut air pada temperatur panas air dengan temperatur 96-98⁰C selama 15-20 menit (Rifqi, 2017).

e. Dekok

Dekok merupakan infus pada waktu >30 menit dengan temperatur titik didih air (Rifqi, 2017).

4. Nanoemulgel

Nanoemulsi merupakan sistem penghantaran obat yang terdiri dari fase minyak dan air yang distabilkan oleh kombinasi surfaktan dan kosurfaktan dengan rata-rata ukuran droplet < 100 nm. Karakteristik nanoemulsi dapat diamati dari kejernihan sediaan serta stabilitas fisik sediaan yang cenderung bertahan dalam jangka waktu panjang (Ahsan, 2021).

Nanoemulsi suatu emulsi berukuran nano, dua campuran yang membentuk satu fase melalui zat pengemulsi surfaktan, kosurfaktan dan minyak. Keuntungan nanoemulsi adalah dapat meningkatkan absorpsi, melarutkan obat bersifat lipofilik, meningkatkan bioavailabilitas, untuk

pemberian rute oral, tropikal, dan intravena, membutuhkan jumlah energi yang relatif sedikit dan stabil secara termodinamik (Pangesti HP, 2021).

Nanoemulgel merupakan nanoemulsi, dapat berupa tipe minyak dalam air (m/a) ataupun air dalam minyak (a/m) yang diubah menjadi nanoemulgel dengan menggunakan *gelling agent*. Keuntungan nanoemulgel yaitu memiliki sifat yang tidak berminyak, mudah menyebar, tidak meninggalkan bekas, larut dalam air, waktu simpan lebih lama, penampilan transparan dan menarik. *Gelling agent* yang ada dalam nanoemulgel mampu membantu menurunkan tegangan antar muka sediaan sehingga meningkatkan stabilitas dari nanoemulsi (Stefanus, 2021).

5. Pemerian Bahan

a. Tween 80

Tween 80 atau Polisorbat-80 merupakan hasil kondensasi oleat dari sorbitol dan anhidratnya dengan etilenoksida. Tween 80 merupakan cairan kental seperti minyak, jernih, kuning, bau asam lemak dan khas. Tween 80 mudah larut dalam air, dalam etanol (95%), dalam etil asetat dan dalam metanol. Tween 80 berfungsi sebagai emulsifying agent pada tipe emulsi m/a., surfaktan nonionik, bahan penstabil, bahan pensuspensi, dan bahan pembasa. Surfaktan non ionik seperti Tween 80 memiliki toksisitas yang lebih rendah dibandingkan surfaktan ionik (Stefanus, 2021).

b. PEG 400

Polyoxyethylene glycol 400 atau PEG 400 mempunyai pemerian berupa cairan kental jernih, sedikit berwarna kuning sampai tidak berwarna, dan sedikit berbau khas serta memiliki berat molekul 380-420. PEG 400 disimpan didalam wadah yang tertutup rapat diletakan ditempat yang sejuk dan kering. PEG 400 larut dalam air, aseton, alkohol, benzen, serta gliserin. PEG 400 digunakan untuk dasar salep, pelarut, dasar suppositoria, agen pelicin tablet dan kapsul (Ahsan, 2021).

c. Karbopol 940

Karbopol bisa disebut juga karbomer merupakan salah satu *gelling agent*. Karbomer digunakan juga sebagai agen pengemulsi, suspensi, pengisi tablet, dan peningkat fiskositas. Karbomer merupakan bahan hidroskopik, berwarna putih dan bersifat asam. Karbopol 940 adalah grade yang mempunyai viskositas tinggi kisaran 40.000-60.000 sehingga dipergunakan sebagai gilling agent yang baik (Utami, 2012).

d. Metil paraben

Metil paraben sering disebut juga nipagin memiliki rumus kimia yaitu $C_8H_8O_3$. Metil paraben berbentuk serbuk hablur halus, putih, hampir tidak berbau, tidak memiliki rasa, dan agak membakar yang diikuti rasa tebal. Larut dalam 500 bagian air, dalam 20 bagian air mendidih, dalam 3,5 bagian etanol (95%) dan dalam 3 bagian aseton, eter dan alkali hidroksida. Metil paraben luas digunakan sebagai bahan

pengawet untuk antimikroba pada sediaan kosmetik, makanan, dan formulasi farmasetik (Stefanus, 2021).

e. TEA

TEA adalah cairan kental yang berwarna jingga pucat yang memiliki sedikit bau amoniak. TEA merupakan campuran dari basa. Triethanolamin digunakan secara meluas pada formulasi sediaan farmasi topikal, teruma dalam pembentukan emulsi. TEA juga digunakan sebagai baffle, pelarut, plasticizer polimer dan sebagai humektan. TEA mempunyai sinonim tealan trietilolanamina, trolaminum. Tea wajib disimpan dalam wadah rapat udara terlindungi dari cahaya matahari (Manurung, 2018).

f. Gliserin

Gliserin yaitu cairan seperti sirop, jernih, tidak berwarna, tidak berbau, manis diikuti rasa panas, dan higrokopis. Sinonimnya gliserol, glicerolum, 1,2,3-propanetriol. Gliserin larut bila dicampur dengan air, dan etanol (95%), praktis tidak larut kloroform, etanol dan minyak lemak. Khasiat gliserin sebagai zat tambahan (Manurung, 2018).

g. Aquades

Menurut Kementrian Republik Indonesia, Aquades atau air suling merupakan air yang diperoleh dari hasil penyulingan. Aquades memiliki pemerian berupa cairan jernih, tidak berwarna, tidak berbau, dan tidak mempunyai rasa (Ahsan, 2021).

6. Uji Efektivitas Bakteri

Terdapat dua jenis metode yaitu metode difusi dan metode dilusi.

a. Metode Difusi

Metode difusi adalah suatu metode yang paling sering digunakan untuk menguji suatu aktivitas antibakteri. Metode ini digunakan pada agen bakteri yang larut dan tidak larut (Jannah, 2021). Kekuatan antibakteri dapat dibagi menjadi 4 kriteria antara lain sebagai berikut:

Tabel 1. Zona Hambat Bakteri

No.	Diameter zona hambat (mm)	Kekuatan Antibakteri
1	≤ 5	Lemah
2	5-10	Sedang
3	10-20	Kuat
4	≥ 20	Sangat Kuat

1) Metode Sumuran

Metode sumuran merupakan suatu lempengan agar yang telah diinkubasi dengan bakteri, dibuat lubang yang selanjutnya diisi dengan antimikroba. Setelah diisi antimikroba, lubang diamati ada atau tidak zona hambat di sekeliling lubang (Prayoga, 2013).

2) Metode Cakam

Metode cakam merupakan metode yang paling sering digunakan untuk menentukan kepekaan kuman terhadap bermacam-macam obat. Cara metode ini menggunakan kertas cakam atau *peper disc* berfungsi sebagai tempat nenampung zat antimikroba. Kelebihan dari metode ini yaitu mudah digunakan, tidak memerlukan peralatan khusus relatif murah dan kekurangannya ukuran zona bening

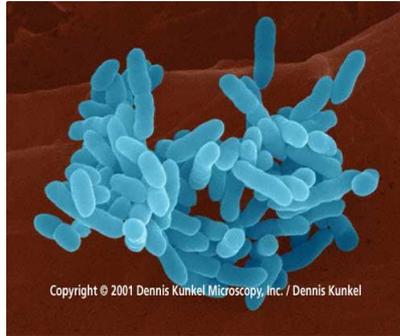
tergantung oleh kondisi inkubasi dan ketebalan medium (Prayoga, 2013).

b. Metode Dilusi

Metode dilusi merupakan pengujian kekuatan bakteri berdasarkan pengembangan pertumbuhan bakteri dalam media cair yang telah diberikan agen bakteri dan melakukan pengamatan pada media cair dengan melihat kekeruhan media setelah 1x24 jam diinkubasi. Menurut Fitriana *et al* (2020) metode ini dibagi menjadi 2 yaitu: dilusi cair dan dilusi padat. Dilusi cair digunakan untuk melihat KHM (Konsentrasi Hambat Maksimum) membuat pengenceran bakteri pada media cair yang ditambahkan bakteri. Dilusi padat digunakan untuk melihat KBM (Konsentrasi Bunuh Minimum) dilakukan menginokulasi bakteri uji pada media padat yang mengandung antibakteri. Tujuan dilakukan metode dilusi, mengetahui berapa besar jumlah agen antibakteri yang dibutuhkan untuk menghambat pertumbuhan suatu bakteri yang diujikan (Jannah, 2021).

7. Bakteri *Proteus mirabilis*

Sebenarnya *Proteus mirabilis* merupakan *verdure typical* dari saluran cerna manusia. Bakteri ini dapat juga ditemukan bebas di air atau tanah. Jika bakteri ini memasuki saluran kencing, luka terbuka, atau paru-paru akan menjadi bersifat patogen. *Proteus* sering juga terdapat dalam daging busuk dan sampah serta feses manusia dan hewan, juga bisa ditemukan di tanah kebun atau pada tanaman (Khairani, 2019).



Gambar 2. *Proteus mirabilis*

a. Klasifikasi

Menurut Khairani N (2019) dapat diklasifikasikan sebagai berikut :

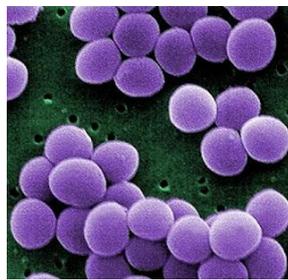
Kingdom : *Bakteria*
 Phylum : *Proteobacteria*
 Class : *Gamma Proteobacteria*
 Ordo : *Enterobacteriales*
 Family : *Enterobacriaceae*
 Genus : *Proteus*
 Spesies : *Proteus mirabilis*

b. Morfologi

Setelah tumbuh selama 24-48 jam pada media padat, kebanyakan sel berbentuk tongkat, panjang 1-3 μm dan lebar 0,4-0,6 μm , bentuknya pendek dan gemuk seperti batang biasa. Dalam kultur muda yang mengerumun di media padat kebanyakan sel panjang, bengkok, dan seperti filamen, mencapai panjang 10, 20 bahkan sampai 80 μm dalam kultur dewasa organisme ini tidak memiliki pengaturan karakteristik, mereka mungkin terdistribusi tunggal, berpasang atau rantai pendek. Akan tetapi dalam kultur muda yang mengerumun sel-sel filamen membentang dan diatur konsentrasi seperti isobar dalam diagram angin puyuh. Kecuali untuk varian tidak berflagella dan flagella yang melumpuhkan semua semua jenis kultur muda aktif bergerak dengan

flagella periti. Flagella tersebut terdapat dalam banyak bentuk dibandingkan kebanyakan enterobacter lain, normal dan bentuk gelombang kadang-kadang ditemukan bersama dalam organisme sama dan bahkan dalam flagella yang sama. Bentuk flagella juga dipenuhi pH media (Kurniawan, 2018).

8. Bakteri *Staphylococcus aureus*



Gambar 3. *Staphylococcus aureus*

a. Klasifikasi

Klasifikasi menurut (Murti, 2018)

Kingdom	: <i>Monera</i>
Divisio	: <i>Firmicutes</i>
Class	: <i>Bacilli</i>
Order	: <i>Bacillales</i>
Family	: <i>Staphylococcaceae</i>
Genus	: <i>Staphylococcus</i>
Species	: <i>Staphylococcus aureus</i>

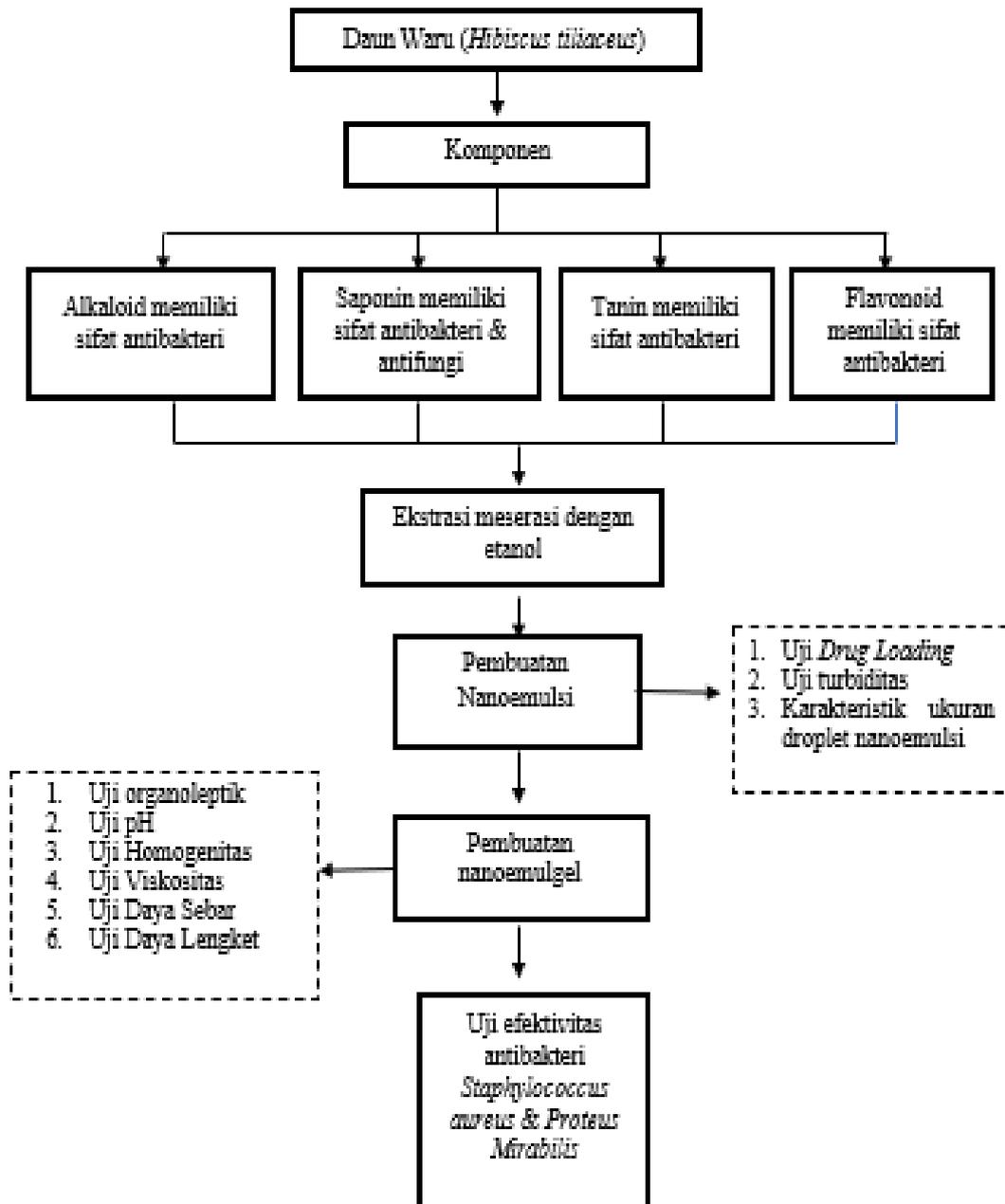
b. Morfologi dan Patofisiologi

Bakteri *Staphylococcus* berbentuk bulat menyerupai bentuk buah anggur yang tersusun rapi dan tidak teratur satu sama lain. Berbentuk bulat dengan diameter kira-kira 0,5 – 1,5 μm . Warna koloni putih susu atau agak krem. Tersusun dalam kelompok secara tidak beraturan. Bersifat fakultatif anaerobic. Pada umumnya tidak memiliki kapsul. Bakteri ini juga termasuk juga bakteri nonsporogenous (tidak

berspora). Sel-selnya bersifat positif-Gram, dan tidak aktif melakukan pergerakan (non motile). Bersifat pathogen dan menyebabkan lesi local yang oportunistik Menghasilkan katalase 10. Tahan terhadap pengeringan, panas dan *Sodium Chlorida* (NaCl) 9 % 11. Pertumbuhannya dapat dihambat dengan cepat oleh bahan kimia tertentu seperti *Hexachlorophene* 3%. 12. Sebagian besar adalah saprofit yang hidup di alam bebas, namun habitat alamiahnya adalah pada permukaan epitel golongan primate/mamalia.

Staphylococcus aureus merupakan patogen yang berbahaya. Infeksi oleh *Staphylococcus aureus* menyebar melalui kontak dengan nanah dari luka yang terinfeksi *Staphylococcus aureus*, kontak dengan kulit orang yang terinfeksi *Staphylococcus aureus*, maupun kontak dengan barang-barang, seperti handuk, pakaian, dan lainnya (Murti, 2018)

B. Kerangka Pemikiran



Gambar 4. Kerangka Pemikiran

Keterangan:



: Variabel yang diteliti

C. Hipotesis

1. Ekstrak daun waru dapat diformulasikan dalam bentuk nanoemulgel dan memiliki karakteristik sifat fisik yang baik.
2. Pengaruh aktivitas antibakteri nanoemulgel ekstraksi daun waru terhadap bakteri *Proteus mirabilis* dan *Staphylococcus aureus*.