

Bab II Tinjauan Pustaka

II.1 Tinjauan Diare

II.1.1 Definisi Diare

Diare berasal dari bahasa Yunani dan bahasa Latin yaitu *dia* yang artinya melewati dan *rheein*, yang berarti mengalir atau berlari. Diare didefinisikan sebagai buang air besar dengan feses tidak berbentuk atau cair dengan frekuensi lebih dari 3 kali dalam 24 jam. Diare merupakan masalah umum untuk orang yang menderita pengeluaran feses yang terlalu cepat dan terlalu encer (Goodman dan Gilman, 2012).

Kebanyakan kasus diare disebabkan oleh gangguan transport air dan elektrolit di usus, terjadinya peningkatan tekanan osmotik di dalam usus sehingga menyebabkan retensi air di dalam lumen, eksudasi protein dan cairan dari mukosa, perubahan motilitas sehingga mempercepat transit usus. Umumnya terjadi berbagai proses yang saling mempengaruhi, yang mengarah pada peningkatan volume dan berat feses (Goodman dan Gilman, 2012).

II.1.2 Patofisiologi Diare

Menurut Dipiro (2015) diare merupakan kondisi ketidakseimbangan absorpsi dan sekresi air dan juga elektrolit. Terdapat 4 mekanisme patofisiologis yang mengganggu keseimbangan air dan elektrolit yang mengakibatkan terjadinya diare, yaitu :

1. Perubahan transport ion aktif yang disebabkan oleh penurunan absorpsi natrium atau peningkatan sekresi klorida.

2. Perubahan motilitas usus.
3. Peningkatan osmolaritas luminal.
4. Peningkatan tekanan hidrostatik jaringan.

Mekanisme tersebut sebagai dasar pengelompokan diare secara klinik, diantaranya yaitu :

1. *Secretory diarrhea*, terjadi ketika senyawa yang strukturnya mirip (contoh: *Vasoactive Intestinal Peptide* (VIP) atau toksin bakteri) meningkatkan sekresi atau menurunkan absorpsi air dan elektrolit dalam jumlah besar.
2. *Osmotic diarrhea*, disebabkan oleh absorpsi zat-zat yang mempertahankan cairan intestinal.
3. *Exudative diarrhea*, disebabkan oleh penyakit infeksi saluran pencernaan yang mengeluarkan mukus, protein atau darah ke dalam saluran pencernaan.
4. Motilitas usus dapat berubah dengan mengurangi waktu kontak di usus halus, pengosongan usus besar yang prematur dan pertumbuhan bakteri yang berlebihan (Dipiro dkk., 2015).

II.1.3 Jenis-jenis Diare

Berdasarkan waktu terjadinya diare dapat dikelompokkan menjadi:

1. Diare akut

Diare akut yaitu diare yang gejalanya datang secara tiba-tiba dan berlangsung kurang dari 14 hari. Jenis diare ini dapat disebabkan oleh infeksi bakteri, virus, atau parasit, keracunan dan atau alergi terhadap makanan.

2. Diare persisten

Diare persisten merupakan kelanjutan dari diare akut. Diare ini biasanya terjadi selama 2-4 minggu. Pada umumnya jenis diare ini disebabkan karena adanya infeksi bakteri, virus, dan juga parasit.

3. Diare kronik

Diare ini biasanya berlangsung selama lebih dari 4 minggu. Pada umumnya disebabkan oleh sindroma iritasi usus besar, penyakit radang usus, malabsorpsi lemak atau karbohidrat, selain itu dapat juga karena penyakit kanker kolon dan rektum atau penyakit yang berhubungan dengan gastrointestinal (Navaneethan dan Giannella, 2011).

Berdasarkan penyebabnya diare dapat dikelompokkan menjadi beberapa jenis sebagai berikut:

Tabel II.1 Klasifikasi diare berdasarkan penyebab (Sumber: Tjay dan Rahardja, (2007))

No	Penyebab	Gejala
1.	Virus (<i>Rotavirus</i> , <i>Adenovirus</i>)	Diare terjadi selama beberapa hari hingga virus hilang dengan sendirinya.
2.	Bakteri invasif (<i>E.coli spec</i> , <i>Shigella</i> , <i>Salmonella</i> dan <i>Campylobacter</i>).	Demam tinggi, pusing, kejang, serta mencret yang disertai lendir.
3.	Parasit akibat protozoa (<i>Entamoeba histolytica</i> dan <i>Giardia lamblia</i>)	Konsistensi feses cair lebih dari satu minggu disertai nyeri perut, demam, muntah dan rasa letih.
4.	Penyakit (<i>Kolitis ulseratif</i> , <i>Irritable Bowel Syndrom (IBS)</i> , <i>Kanker kolon</i> , dan	Konsistensi feses cair, frekuensi buang air besar meningkat.

	<i>HIV</i>)	
5.	Obat-obatan (digoksin, kinidin, garam mg, sorbitol, ACE inhibitor, antibiotik spektrum luas, β -bloker, dll.	Peningkatan frekuensi buang air besar dengan konsistensi feses yang cair dan tanpa kejang perut serta perdarahan.
6.	Keracunan makanan	Demam tinggi, pusing, kejang, serta mencret yang disertai lendir.

II.1.4 Etiologi Diare

Tabel II.2 Etiologi diare (Sumber:Abdoerrachman dkk (2002))

Faktor penyebab	Jenis	Penyebab
Infeksi	a. Infeksi enteral yaitu infeksi saluran pencernaan yang merupakan penyebab utama diare pada anak. b. Infeksi parenteral infeksi di bagian tubuh lain di luar alat pencernaan, seperti Otitis media akut (OMA), <i>Tonsilofaringitis</i> , <i>Bronkopneumonia</i> , <i>Ensefalitis</i> dan sebagainya.	i. Bakteri ; <i>Vibrio</i> , <i>E. Coli</i> , <i>Salmonella</i> , <i>Shigella</i> , <i>Campylobacter</i> ii. Virus; <i>Enterovirus</i> , <i>Adenovirus</i> , <i>Rotavirus</i> , <i>Astrovirus</i> iii. Parasit; Cacing (<i>Ascaris</i> , <i>Trichiuris</i> .), Protozoa (<i>Entamoeba histolytica</i> .), jamur (<i>Candida albicans</i>).
Malabsorbsi	a. Malabsorbsi karbohidrat, disakarida (intoleransi laktosa, maltosa dan sukrosa), monosakarida (intoleransi glukosa, fruktosa dan galaktosa). b. Malabsorbsi lemak c. Malabsorbsi protein	-
Makanan	-	makanan basi,

		beracun, alergi terhadap makanan
Psikologis	-	rasa takut dan cemas

II.1.5 Pengobatan Diare

Menurut Dipiro dkk (2015) dijelaskan tujuan terapi pada pengobatan diare adalah untuk mencegah pengeluaran air yang berlebihan, elektrolit, dan gangguan asam basa agar tidak terjadi dehidrasi. Selain itu tujuan terapi lainnya adalah untuk menyembuhkan gejala, mengatasi penyebab diare dan juga mengatur gangguan sekunder lainnya yang menyebabkan diare.

II.1.5.1 Obat-obat Antidiare

Kelompok obat yang sering digunakan pada diare adalah:

1. Kemoterapeutika untuk terapi kausal (kausatif), dengan memberantas bakteri penyebab diare seperti antibiotika, sulfonamid, dan senyawa kuinolon.
2. Obstipansia untuk terapi simptomatis, dapat menghentikan diare dengan beberapa cara, yaitu:
 - a. Zat-zat yang menghambat peristaltik usus sehingga memberikan waktu yang lebih lama untuk reabsorpsi air dan elektrolit oleh mukosa usus. Contoh: candu dan alkaloid, derivat petidin (loperamid), dan antikolinergika (atropin, ekstrak belladonna).
 - b. Adstringensia, merupakan senyawa yang dapat mengendapkan protein dalam larutan netral atau asam lemah, dapat menciutkan mukosa usus. Zat ini akan menyebabkan perapatan dan penciutan lapisan selaput lendir usus, dan menghambat sekresi jaringan yang

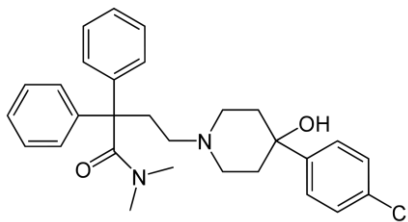
meradang. Contoh: preparat yang mengandung tanin dan tannalbin, garam-garam bismuth dan aluminium.

c. Absorbensia, misalnya carbo absorben dapat menyerap zat beracun yang dihasilkan oleh bakteri atau yang berasal dari makanan dengan cara melindungi selaput usus dari iritasi. Contoh: kaolin, pektin, garam bismuth dan aluminium.

3. Spasmolitika, yaitu suatu zat yang dapat melepaskan atau memberikan efek kejang pada otot yang seringkali mengakibatkan nyeri perut pada diare. Contoh: papaverin (Tjaj dan Rahardja, 2007).

II.1.5.2 Loperamid Hidroklorida

Loperamid merupakan obat antidiare turunan piperidin butiramit yang aktif secara oral. Obat ini meningkatkan waktu transit usus halus dan juga waktu transit dari mulut ke sekum, meningkatkan *tonus sfingter anal*, selain itu loperamid juga memiliki aktivitas antisekretori untuk melawan toksin kolera dan beberapa bentuk toksin *E.coli* (Hardman dan Limbrid, 2007).



Gambar II.1 : Struktur Loperamid Hidroklorida (Sumber : PubChem)

Loperamid bekerja cepat setelah pemberian oral, dan kadar puncak plasma dicapai dalam 3-5 jam. Loperamid mengalami metabolisme ekstensif di hati, oleh karena itu loperamid tidak boleh digunakan

untuk anak usia dibawah 2 tahun. Obat ini lebih efektif untuk menangani diare dibanding difenoksilat, karena penetrasi loperamid ke SSP buruk sehingga kecenderungan untuk menyalahgunakannya kecil (Hardman dan Limbrid, 2007).

Loperamid hidrokloridum adalah suatu obat golongan opioid yang paling tepat untuk efek lokal pada usus karena tidak mudah menembus ke dalam otak, mempunyai sifat antagonis terhadap diare yang disebabkan oleh *castor oil*. Loperamid memiliki efek konstipasi sehingga dapat memperlambat motilitas saluran cerna, memperlama waktu transit dan laju aliran pada usus hingga menuju kolon serta dapat menormalkan keseimbangan absorpsi dan sekresi cairan pada membran mukosa usus. Zat ini mampu menormalkan keseimbangan resorpsi-sekresi dari sel-sel mukosa dengan cara memulihkan sel-sel yang berada dalam keadaan hipersekresi menjadi normal kembali. Oleh karena itu, loperamid hanya mempunyai sedikit efek sentral dan tidak mungkin menyebabkan ketergantungan (Tjay dan Rahardja, 2007).

II.1.6 Oleum Ricini

Oleum ricini atau *castor oil* atau minyak jarak merupakan suatu trigliserida yang mengandung komponen aktif asam risinoleat. Zat ini dapat menyebabkan perubahan permeabilitas pada cairan mukosa usus dan transport elektrolit sehingga dapat menyebabkan respon hipersekresi. Asam risinoleat dapat menyebabkan iritasi dan pembengkakan pada mukosa usus sehingga dapat meningkatkan

sekresi air dan elektrolit serta meningkatkan motilitas usus (Tjay dan Rahardja, 2007).

Senyawa ini dapat menyebabkan dehidrasi yang disertai gangguan elektrolit dan merupakan bahan penginduksi diare secara eksperimental pada hewan percobaan (Tjay dan Rahardja, 2007).

II.2 Tinjauan Tumbuhan

II.2.1 Morfologi Daun Kratom (*Mitragyna speciosa*)

Tanaman kratom masuk kedalam spesies *Mitragyna speciosa* Korth, Famili *Rubiaceae* dan Genus *Mitragyna*. Kratom merupakan salah satu tanaman tropis yang banyak tumbuh di daerah semenanjung Thailand, Myanmar, Malaysia, Philipina, termasuk Indonesia seperti di daerah Kalimantan dan Sumatra. Sebutan daun Kratom berbeda-beda setiap daerah, di Indonesia Kratom dikenal dengan istilah daun Purik, di Malaysia dengan sebutan Biak-biak, dan di thailand dengan sebutan Ithang (Elsa, 2016).

Pohon Kratom dapat tumbuh hingga ketinggian normal 4–9 m dan lebar 5 m. Tanaman tertentu bahkan bisa mencapai ketinggian hingga 15-30 m. Batang tegak dan bercabang. Daun berwarna hijau gelap mengkilap tumbuh dengan panjang lebih dari 18 cm dan lebar 10 cm dengan bentuk oval dan ujung meruncing. Bunga-bunga kuning tua tumbuh dalam bentuk gugus bola melekat pada bagian atas daun pada batang panjang. Pohon ini tumbuh terbaik pada lahan basah atau lembab, tanah yang subur, dengan media paparan sinar matahari penuh di daerah yang terlindung dari angin kencang.

Bagian tanaman yang paling banyak digunakan untuk dikonsumsi adalah bagian daun (Elsa, 2016).

II.2.2 Klasifikasi Tanaman Kratom (*Mitragyna speciosa*)

Klasifikasi Tumbuhan kratom (*Mitragyna speciosa*) adalah sebagai berikut:



Gambar II.2 : Daun Kratom (*Mitragynas Speciosa*)

(Sumber : Wikipedia)

Divisi : Magnoliophyta

Kelas : Magnoliopsida

Ordo : Gentianales

Famili : Rubiaceae

Genus : *Mitragyna*

Species : *M. Speciosa* (Arctos, 2017)

II.2.3 Kandungan Kratom (*Mitragyna Speciosa*)

Kratom mengandung lebih dari 40 jenis alkaloid di antaranya adalah mitraginin, 7-hidroksimitraginin, painantein, spesioginin, spesiosiliatin, beberapa jenis flavonoid, terpenoid, saponin, dan beberapa jenis glikosida. Kandungan utama kratom adalah mitraginin. Adanya gugus hidroksil pada C-7 meningkatkan potensi analgetik 7-hidroksimitraginin sekitar 13 kali lebih tinggi dari morfin

dan 46 kali lebih tinggi dari mitraginin baik secara *in vitro* maupun *in vivo*. Hasil isolasi mitraginin dari kratom berasal dari Muang Thai diperoleh kadar 66%, sedangkan yang berasal dari Malaysia diperoleh kadar 12% dari total alkaloid (Raini, 2017).

II.2.4 Farmakokinetik Kratom (*Mitragyna speciosa*)

Mitraginin relatif aman pada dosis subkronik (1-10 mg/kg) tetapi menunjukkan efek toksik pada dosis tinggi (≥ 100 mg/kg). Namun karena tidak teraturnya efek farmakologi kratom maka sukar untuk menetapkan dosis *threshold*. Kadar puncak mitraginin pada pemberian oral dicapai dalam waktu $0,83 \pm 0,35$ jam, volume distribusi ($38,04 \pm 24,32$ L/kg). Waktu paruh mitraginin adalah $3,85 \pm \sim 1$ jam dan 7-hidroksimitraginin sedikit lebih singkat yaitu $2,5 \pm 0,7$ jam (Raini, 2017).

Penelitian *in vitro* menunjukkan mitraginin, 7-hidroksimitraginin, dan mitrafilin tidak stabil pada simulasi cairan lambung tetapi stabil dalam simulasi cairan intestinal, 7-hidroksimitraginin terurai 27% dalam simulasi cairan lambung, 23% dikonversi menjadi mitraginin dan 6% terurai dalam simulasi cairan intestinal. Sedangkan, mitrafilin stabil dalam simulasi cairan lambung tetapi tidak stabil dalam simulasi cairan intestinal (Raini, 2017).

II.2.5 Aktivitas Farmakologi Kratom (*Mitragyna speciosa*)

Kratom dimanfaatkan oleh masyarakat sebagai obat tradisional untuk mengatasi diare, lelah, nyeri otot, batuk, meningkatkan daya tahan tubuh, menurunkan tekanan darah tinggi, menambah energi,

mengatasi depresi, anti diabetes, dan stimulan seksual. Efek kratom pada manusia tergantung dari dosis. Pada dosis rendah mempunyai efek stimulasi dan dosis lebih tinggi berefek narkotika tetapi bukan zat adiktif kuat. Berdasarkan pengalaman pengguna, dosis rendah hingga sedang (1-5 gram) serbuk daun kratom memiliki efek stimulan ringan yang menyenangkan, pada dosis lebih tinggi (5-15 gram) memberikan gejala seperti senyawa opiat yaitu berefek analgesik dan sedasi. Pada dosis ini, kratom mulai digunakan sebagai narkotika. Sejalan dengan beberapa efek terhadap susunan saraf pusat, kratom juga mempunyai efek anti inflamasi (Raini, 2017).