

BAB 1

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Staphylococcus aureus merupakan salah satu bakteri gram-positif yang sering ditemukan pada kulit dan hidung manusia.¹ *Staphylococcus aureus* bentuknya bulat berdiameter 0,7-1,2 µg /ml, terdiri dari kelompok yang tidak teratur seperti buah anggur, fakultatif anaerob, tidak membentuk spora, dan tidak bergerak. Bakteri ini dapat tumbuh pada suhu 37°C.² *Staphylococcus aureus* juga menyebabkan infeksi yang dapat mengancam kesehatan manusia dan dapat menyebabkan kerugian ekonomi bagi peternak hewan. Infeksi ini tidak menunjukkan gejala apa pun di dalam tubuh. *Staphylococcus aureus* dapat menyebabkan berbagai penyakit seperti abses, infeksi kulit, impetigo, pneumonia nekrotikans, septikemia, endokarditis yang diinduksi kateter, aterosklerosis, dan osteomilitis. Bakteri ini dapat menyebar melalui kontak langsung dengan kulit atau melalui benda yang terkontaminasi.³

Staphylococcus aureus merupakan salah satu penyebab tingkat kesakitan yang akan datang dan tingkat kematian yang paling sering terjadi di seluruh dunia karena agen infeksius. Ditinjau dari tahun 2012 diperkirakan bakteri *Staphylococcus aureus* memiliki tingkat kejadian berkisar antara 20 hingga 50 kasus/100.000 per tahun, dan 10- 30% pasien meninggal akibat infeksi dan pada tahun 2017, jumlah kematian yang disebabkan oleh bakteri *Staphylococcus aureus* ada sebanyak 20.000. Bakteri *Staphylococcus aureus* ini sudah banyak menyebabkan kematian yang lebih besar dibandingkan dengan yang disebabkan oleh sindrom defisiensi imun (AIDS), tuberkulosis, dan gabungan virus hepatitis.⁴

Infeksi *Staphylococcus aureus* dapat terkena melalui kontaminasi peralatan medis yang di mana sering terjadi pada lingkungan rumah sakit, seperti menggunakan alat medis yang berbahan plastik sehingga memudahkan jalur bakteri *Staphylococcus aureus* menempel. Selain itu dapat membuat manusia keracunan makanan karena

sudah terkena infeksi *Staphylococcus aureus* akut yang di mana makanan tersebut sudah terkontaminasi dengan *Enterotoksin stafilokokus* (SE). *Enterotoksin stafilokokus* juga dapat menyebabkan muntah yang di mana nanti akan melibatkan induksi pelepasan histamine dari *sel mast usus*.⁵

Hubungan hemoglobin dengan *Staphylococcus aureus* yaitu dapat melibatkan interaksi antara bakteri patogen dengan komponen seluler darah. *Staphylococcus aureus* merupakan bakteri patogen yang dapat menyebabkan berbagai jenis infeksi pada manusia mulai dari infeksi kulit ringan, hingga infeksi yang lebih serius seperti pneumonia, endokarditis, atau infeksi aliran darah (*bakterimia*). Infeksi bakteri *Staphylococcus aureus* ini dapat menginfeksi berbagai bagian tubuh melalui luka sayatan, luka terbuka, atau lecet pada kulit. Bakteri ini dapat melewati penghalang kulit dan membrane mukosa untuk masuk ke dalam tubuh. Dan peran hemoglobin adalah sebagai protein yang terdapat di dalam sel darah merah (eritrosit) dan berfungsi untuk mengikat oksigen di paru-paru dan dapat mengangkutnya ke seluruh tubuh. Hemoglobin juga memiliki peran penting dalam mengikat karbon dioksida dan menjaga keseimbangan asam-basa dalam darah.⁶ Menurut penelitian sebelumnya yang pernah dilakukan, bahwa *Staphylococcus aureus* dapat berinteraksi dengan hemoglobin. Bakteri ini memiliki kemampuan untuk mengikat hemoglobin, dan zat besi yang terkandung di dalamnya akan digunakan sebagai nutrien bagi pertumbuhan dan perkembangan bakteri. Adapun hubungan *Staphylococcus aureus* antara hemoglobin yaitu dapat memiliki dampak pada patogenesisnya yaitu proses perkembangan penyakit. Bakteri yang berinteraksi dengan hemoglobin dapat memanfaatkan zat besi dari hemoglobin untuk mendukung pertumbuhan dan reproduksinya. Dan selain itu, interaksi ini juga dapat memengaruhi respons imun tubuh terhadap infeksi, karena zat besi merupakan faktor penting dalam mengatur respons imun.⁷

Anemia dapat diartikan sebagai kelainan hematologi yang paling sering dijumpai, dimana keadaan massa eritrosit atau massa hemoglobin yang beredar tidak

dapat memenuhi fungsinya untuk menyediakan oksigen dibagian jaringan tubuh. Jika di klasifikasikan etiopatologi dapat dilihat berdasarkan etiologi dan patogenesis terjadi anemia, seperti produksi eritrositnya menurun, ini dapat dibagi menjadi empat yaitu dapat kekurangan bahan untuk eritrosit seperti anemia defisiensi zat besi, vitamin B12 dan asam folat, lalu adanya gangguan utilisasi besi, anemia sideroblastik, lalu adanya kerusakan jaringan sumsum tulang, dan terakhir fungsi sumsum tulang kurang baik karena tidak diketahui. Pada individu anemia, terutama jika terkait dengan defisiensi zat besi, sel darah merah yang akan membawa oksigen ke jaringan tubuh dapat berkurang. Sehingga dapat mengakibatkan penurunan fungsi imun, karena sel darah merah memiliki peran dalam merangsang sistem kekebalan tubuh. Sebagai akibatnya, individu dengan anemia lebih rentan terhadap infeksi, termasuk infeksi *Staphylococcus aureus*. Dan anemia dapat melemahkan daya tahan tubuh terhadap infeksi ini, sehingga risiko komplikasi menjadi parah dan dapat meningkat.⁸⁻⁹

Staphylococcus aureus merupakan resisten antibiotik *Methicillin Resistant Staphylococcus aureus* (MRSA). Resistensi terjadi karena jenis penicillin binding protein (PBP22a) yang memiliki afinitas rendah terhadap golongan β -laktam, yang menyebabkan tidak berikatan dengan β -laktam sehingga biosintesis peptilogen tetap berjalan. MRSA merupakan salah satu penyebab utama infeksi nosokomial, yaitu infeksi yang dapat ditemukan di rumah sakit berupa infeksi pascaoperasi, infeksi saluran pernapasan, infeksi saluran urin, maupun infeksi peredaran darah. *Staphylococcus aureus* termasuk masalah *Methicillin Resistant Staphylococcus aureus* (MRSA) merupakan tantangan kesehatan manusia global. *Methicillin Resistant Staphylococcus aureus* merupakan bakteri *Staphylococcus aureus* yang dapat mengalami perubahan genetik karena sifat resistensi pada beberapa jenis antibiotik seperti jenis betalaktam dan penam-penicilin seperti methicillin, oxacillin, dan cephalosporins. *Methicillin Resistant Staphylococcus aureus* jika secara mikroskopik mempunyai ciri *Staphylococcus aureus* baik secara biokimiawi ataupun

koloni, yang dapat membedakannya hanya mempunyai kekebalan terhadap beberapa jenis antibiotik dan agak lambat tumbuh. *Methicillin Resistant Staphylococcus aureus* ini banyak tumbuh bercampur dengan MSSA (*Methicillin-sensitive Staphylococcus aureus*).¹⁰⁻¹¹

Pertumbuhan bakteri *Staphylococcus aureus* diuji dan dilakukan sampel serum yang diambil dari subjek suplementasi zat besi, dengan cara ini bahwa ia menemukan zat besi oral tambahan secara signifikan yang dapat meningkatkan (TSAT) atau saturasi transferin di dalam sampel serum. Disimpulkan bahwa infeksi *Staphylococcus aureus* dapat berpotensi menyebabkan anemia yang dapat dinilai menurut hasil dari jenis hipokromik mikrositik atau normokromik normositik.¹²

Pengobatan utama dalam penatalaksanaan penyakit infeksi adalah dengan pemberian antibiotik. Antibiotik adalah obat yang paling banyak digunakan di kalangan kesehatan, terkait dengan angka kejadian infeksi bakteri yang dialami oleh banyak orang. Untuk antibiotik yang akan dipakai untuk penelitian ini adalah cefadroxil. Cefadroxil merupakan antibiotik yang dapat mengatasi sejumlah penyakit infeksi yang disebabkan oleh bakteri. Cefadroxil merupakan obat golongan sefalosporin generasi pertama.¹³ Cefadroxil bekerja untuk mengganggu pembentukan dinding sel bakteri, dimana dinding sel ini penting bagi kelangsungan hidup dan integritas bakteri. Dengan mengganggu pembentukan dinding sel, cefadroxil dapat menghambat pertumbuhan dan reproduksi bakteri. Oleh karena itu, cefadroxil dapat digunakan untuk mengobati infeksi yang disebabkan oleh *Staphylococcus aureus*.¹⁴

Dalam meminimalisir berkembangnya bakteri *Staphylococcus aureus* dapat diberikan pengobatan tradisional yang berupa tumbuhan dan mempunyai berbagai manfaat bagi kesehatan. Di negara kita ini banyak tumbuhan yang mempunyai khasiat untuk kesehatan, namun beberapa masyarakat jaman modern masih banyak belum mengetahuinya sehingga bergantung pada obat-obatan yang telah disediakan oleh dokter. Salah satu tanaman tersebut adalah daun sirih hijau. Daun sirih hijau ini

adalah tanaman yang sangat banyak dapat kita jumpai terutama di pedesaan atau pun di pasar. Tanaman daun sirih hijau (*Piper betle L*) tumbuh di daerah asia tropis hingga afrika timur dan menyebar hampir seluruh wilayah Indonesia, Thailand, Malaysia, India, Sri Lanka dan Madagakar. Manfaat yang terdapat dalam tanaman daun sirih yakni salah satunya sebagai antibakteri.¹⁵

Daun sirih memiliki banyak fungsi yaitu mengobati sariawan dan keputihan, bahkan sering digunakan untuk obat kumur, atau antiseptik pada luka bakar dan juga sebagai zat antimikroba untuk penghambat mikroba.² Khasiat antibakteri daun sirih hijau telah dibuktikan pada penelitian, bahwa ekstrak daun sirih hijau dengan pelarut etanol menggunakan metode dilusi dapat menghambat pertumbuhan bakteri *Staphylococcus aureus* dengan kategori sedang. Dan menurut penelitian yang pernah dilakukan, bahwa ekstrak daun sirih hijau dengan pelarut DMSO (Dimethyl Sulfoxide) dapat menghambat pertumbuhan bakteri *Staphylococcus aureus* dengan kategori kuat.¹⁶ Daun sirih hijau memiliki aktivitas antibakteri dari beberapa senyawa aktif yang dapat menghambat ataupun membunuh pertumbuhan bakteri gram positif dan gram negatif. Menurut penelitian yang pernah dilakukan menyatakan bahwa ekstrak daun sirih hijau dapat menghambat bakteri *Staphylococcus aureus* dengan diameter zona hambat sebesar 20,3 mm pada konsentrasi 75%.¹⁷ Daun sirih hijau juga memiliki khasiat dalam mengobati sekaligus mencegah bermacam-macam penyakit seperti batuk, gatal-gatal, masuk angin, sakit gigi, pendarahan hidung, ulser, dan sakit mata.¹⁸ Daun sirih merupakan tanaman obat tradisional yang bisa mengobati infeksi dan dapat dikembangkan sebagai pengganti antibiotik baru herbal. Upaya untuk menanggulangi resistensi bakteri untuk pengganti cefadroxil, yaitu dengan cara mengolah dari bahan alami dengan menggunakan daun sirih untuk antibakteri *Staphylococcus aureus*.¹⁹

1.2. Rumusan Masalah

Berdasarkan uraian di atas maka dirumuskan masalah yaitu bagaimana perbandingan pemberian ekstrak daun sirih hijau (*Piper betle*L) dengan cefadroxil terhadap hemoglobin pada tikus putih wistar (*Rattus norvegicus* L) yang terinfeksi *Staphylococcus aureus*.

1.3 Hipotesis

Ha : Terdapat perbedaan peningkatan kadar hb jika diberi dosis yang berbeda.

1.4 Tujuan Penelitian

1.4.1 Tujuan Umum

Untuk mengetahui apakah ada efek perbedaan peningkatan kadar hb dengan pemberian daun sirih hijau (*Piper betle* L.) dengan dosis yang berbeda pada tikus putih wistar (*Rattus norvegicus* L) yang terinfeksi *Staphylococcus aureus*.

1.4.2 Tujuan Khusus

1. Untuk mengetahui hemoglobin tikus wistar yang terinfeksi *Staphylococcus aureus* setelah pemberian daun sirih hijau (*Piper betle* L) pada dosis 300 mg/KgBB.
2. Untuk mengetahui hemoglobin tikus wisar yang terinfeksi *Staphylococcus aureus* setelah pemberian daun sirih hijau (*Piper betle* L) pada dosis 500 mg/KgBB.
3. Untuk mengetahui hemoglobin tikus wistar yang terinfeksi *Staphylococcus aureus* setelah pemberian ekstrak daun sirih hijau (*Piper betle* L) pada dosis 1000 mg/KgBB. ²⁰
4. Untuk mengetahui hemoglobin tikus wistar yang terinfeksi *Staphylococcus aureus* setelah pemberian cefadroxil pada dosis 9 mg/ml. ²¹

1.5 Manfaat Penelitian

1.5.1 Bagi Penelitian

Menambah wawasan dan pengalaman dalam menulis karya tulis ilmiah, terkhususnya dapat pengalaman yang sangat bermanfaat yaitu pada penelitian yang mengenai eksperimental pada hewan tikus putih wistar terhadap perbandingan pemberian ekstrak daun sirih hijau (*Piper betle L*) dengan cefadroxil terhadap Hemoglobin yang terinfeksi *Staphylococcus aureus* dapat memperluas ilmu dan pengetahuan mengenai penghambatan berkembangnya bakteri *Staphylococcus aureus*.

1.5.2 Bagi Instansi

Menambah referensi di Fakultas Kedokteran Universitas HKBP Nommensen Medan, sehingga penelitian ini bisa bermanfaat dan dapat menjadi bahan bacaan bagi peneliti selanjutnya.

1.5.3 Bagi Masyarakat

Penelitian ini dapat menjadi bahan ilmu dan sumber informasi bagi masyarakat medan sebagai salah satu pengobatan yang berasal dari bahan-bahan alami untuk menyembuhkan penyakit infeksi bakteri *Staphylococcus aureus*.

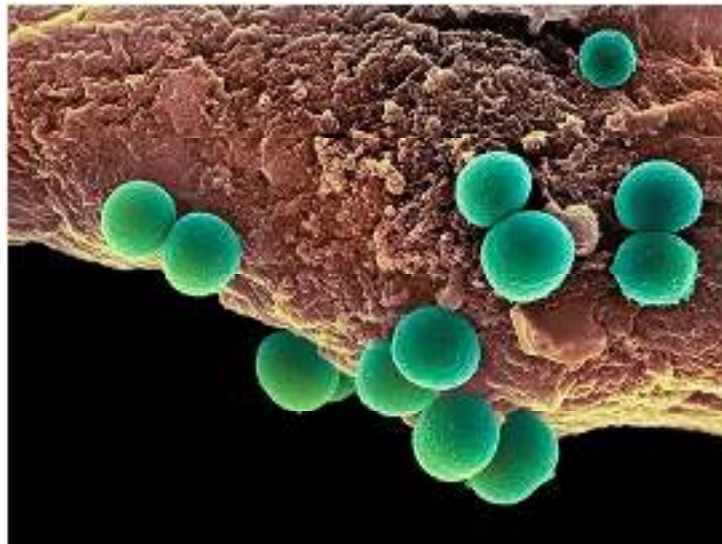
BAB II TINJAUAN PUSTAKA

2.1 *Staphylococcus aureus*

2.1.1 Klasifikasi *Staphylococcus aureus*

- Ordo : *Eubacterials*
- Famili : *Micrococcaceae*
- Genus : *Staphylococcus*
- Spesies : *Staphylococcus aureus*²²

Gambar 2 1 Ilustrasi oleh fine art America



2.1.2 Definisi *Staphylococcus aureus*

Staphylococcus berasal dari perkataan *Staphyle* yang berarti kelompok buah anggur dan kokus yang berbenih bulat. Kuman ini sering ditemukan sebagai kuman flora normal pada kulit dan selaput lendir pada manusia.²³ Kuman ini dapat menjadi penyebab infeksi baik pada manusia maupun pada hewan. Beberapa jenis kuman ini dapat membuat enterotoksin yang dapat

menyebabkan keracunan makanan. Kuman ini dapat diasingkan dari bahan-bahan klinik, karier, makanan dan dari lingkungan.

Infeksi oleh jenis kuman ini yang terutama menimbulkan penyakit pada manusia. Setiap jaringan ataupun alat tubuh dapat diinfeksi olehnya dan menyebabkan timbulnya penyakit dengan tanda-tanda yang khas, yaitu peradangan, nekrosis, dan pembentukan abses. Infeksinya dapat berupa furunkel yang ringan pada kulit sampai berupa suatu piemia yang fatal. Kecuali impetigo, umumnya kuman ini menimbulkan penyakit yang bersifat sporadik bukan epidemik.²²

2.1.3 Morfologi

Bakteri *Staphylococcus aureus* merupakan termasuk dalam famili *Micrococcaceae*. Bakteri ini berbentuk bulat, koloni mikroskopik cenderung berbentuk menyerupai buah anggur. Menurut Bahasa Yunani disebut dengan *Staphyle* berarti anggur dan *coccus* yang artinya bulat atau bola. Salah satu spesies yang menghasilkan pigmen berwarna kuning emas sehingga dinamakan *aureus* berarti emas, seperti matahari. Bakteri ini dapat tumbuh dengan tanpa bantuan oksigen.

Pada tahun 1984 “Rosenberg” mengajukan tata nama berdasarkan pigmen koloni *Staphylococcus aureus*, yaitu *Staphylococcus aureus* untuk koloni berwarna kuning emas dan *Staphylococcus albus* untuk koloni berpigmen putih.

Kuman ini berbentuk sferis, bila menggerombol dalam susunan yang tidak teratur mungkin sisinya agak rata karena tertekan. Kuman ini memiliki diameter antara 0,8-1,0 mikron. Pada sediaan langsung yang berasal dari nanah dapat terlihat sendiri, berpasangan, menggerombol dan bahkan dapat tersusun seperti rantai pendek. Susunan gerombolan yang tidak teratur biasanya ditemukan pada sediaan yang dibuat dari perbenihan padat,

sedangkan dari perbenihan kaldu biasanya ditemukan tersendiri atau tersusun sebagai rantai pendek. Kuman ini tidak bergerak, tidak berspora namun memiliki positif gram.^{22,23}

2.1.4 Daya Tahan Kuman

Diantara semua kuman yang tidak membentuk spora, maka *Staphylococcus aureus* termasuk jenis kuman yang paling kuat daya tahannya. *Staphylococcus aureus* agar dapat hidup sampai berbulan – bulan sebaiknya disimpan dalam lemari es, dalam keadaan kering pada benang, kertas, kain agar kuman *Staphylococcus aureus* ini dapat tetap hidup selama 6-14 minggu.

Dalam berbagai zat kimia daya tahannya ialah sebagai berikut:

Tinc.jodii 2%	1 menit
H ₂ O ₂ 3%.....	3 menit
HgCl ₂ 1%.....	10 menit
Fenol 2%.....	15 menit
Alkohol 50-70%.....	1 jam

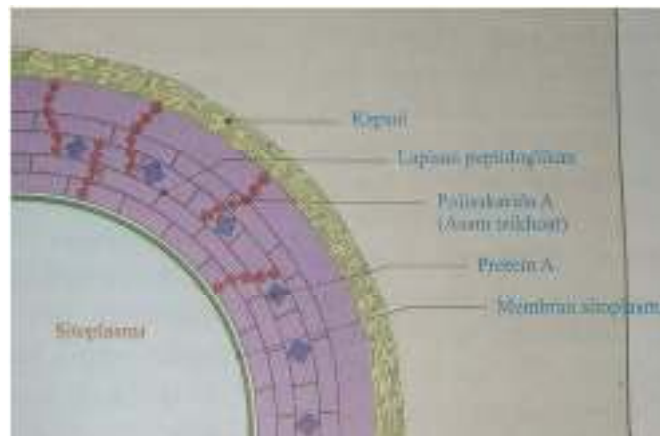
Staphylococcus aureus yang tahan selama 5 menit tetapi akan mati dalam waktu 10 menit jika didalam fenol 1/90, oleh Food and Drug Administration (FDA) USA, dipakai sebagai kuman tes standar untuk menilai antiseptikum lainnya, di dalam tes Fenol Koefisien.²³

2.1.5 Struktur Antigen

Kuman *Stafilokokus* mengandung polisakarida dan protein yang bersifat antigen. Bahan – bahan ekstraseluler yang dibuat oleh kuman ini kebanyakan bersifat antigenik. Polisakarida yang ditemukan pada jenis yang virulen disebut polisakarida A, dan yang ditemukan pada jenis yang tidak patogen disebut polisakarida B. Polisakarida A merupakan komponen dinding

sel yang dapat dipindahkan dengan memakai asam triklorasetat. Antigen ini merupakan suatu kompleks peptidoglikan asam teikhoat dan dapat menghambat fagositose. Antigen protein A terletak dibagian luar antigen polisakarida, kedua-duanya bersama-sama membentuk dinding sel kuman.²³

Gambar 2 2 Struktur antigen stafilokokus



2.2 Hemoglobin

2.2.1 Prevalensi anemia

Anemia merupakan Kelainan yang paling sering dijumpai. Hampir 30% penduduk dunia atau 1500 juta orang menderita anemia. Berikut gambaran prevalensi anemia di dunia pada tahun 1985:

Tabel 2 1 Prevalensi Anemia

Gambaran prevalensi anemia di dunia (dikutip dari De Meeyer EM, et al, 1989)

Lokasi	Anak 0-4 th	Anak 5-12 th	Laki dewasa	Wanita 15-49 th	Wanita hamil
Negara maju	12%	7%	3%	14%	11%
Negara berkembang	51%	46%	26%	59%	47%
Dunia	43%	37%	18%	51%	35%

Jika pada Indonesia, menurut “*Husain*” memberikan gambaran prevalensi anemia pada tahun 1989:

1. anak prasekolah : 30-40%
2. anak usia sekolah : 25-35%
3. perempuan dewasa tidak hamil : 30-40%
4. perempuan hamil : 50-70%
5. laki-laki dewasa : 20-30%
6. pekerja berpenghasilan rendah : 30-40%²⁴

2.2.2 Definisi anemia

Anemia adalah keadaan dimana massa eritrosit atau massa hemoglobin yang beredar tidak dapat dipenuhi fungsinya untuk menyediakan oksigen bagi jaringan tubuh. Untuk menjabarkan definisi anemia diatas maka perlu ditetapkan batas hemoglobin atau hematokrit yang sudah dianggap terjadi anemia. Batas ini disebut dengan cut off point (titik pemilah), yang sangat dipengaruhi oleh: umur, jenis kelamin, ketinggian tempat tinggal dari permukaan laut, dan lain-lain. Cut off point ini dipakai ialah kriteria *WHO tahun 1968*. Dinyatakan anemia apabila:

- Laki-laki dewasa : HB <13 g/dl
- Perempuan dewasa tak hamil : HB <12 g/dl
- Perempuan hamil : HB <11g/dl
- Anak umur 6-14 tahun : HB <12 g/dl
- Anak umur 6 bulan-6 tahun : HB <11 g/dl²⁵

2.2.3 Etiologi dan klasifikasi anemia

Anemia merupakan gejala yang disebabkan bermacam-macam penyebab. Namun, pada dasarnya anemia disebabkan karena,

1. Adanya gangguan pembentukan eritrosit dan sumsum tulang
2. Kehilangan darah (Perdarahan)
3. Proses penghancuran eritrosit dalam tubuh sebelum waktunya (hemolisis).

Klasifikasi untuk anemia dapat dilihat berdasarkan gambaran morfologis dengan melihat indeks eritrosit atau hapusan darah tepi. Ada tiga golongan Klasifikasi anemia yaitu:

1. Anemia hipokromik mikrositer : MCV <80 fl, MCH < 27 pg.
2. Anemia normokromik normositer : MCV 80-90 fl, MCH 27-34 pg.
3. Anemia makrositer : MCV >95 fl.²⁴

2.2.4 Derajat anemia

Klasifikasi derajat anemia yang umum dipakai adalah sebagai berikut:

1. Ringan sekali : Hb 10 g/dl – cut off point
2. Ringan : Hb 8 g/dl – Hb 9,9 g/dl
3. Sedang : Hb 6 g/dl – Hb 7,9 g/dl
4. Berat : Hb <6 g/dl ²⁵

2.2.5 Patofisiologi anemia

Pada dasarnya gejala anemia timbul karena Anoksia organ target → karena berkurangnya jumlah oksigen yang dapat dibawa oleh darah ke jaringan. Adapun mekanisme kompensasi tubuh terhadap anemia yaitu : adanya penurunan afinitas Hb terhadap oksigen dengan meningkatkan enzim 2,3 DPG (2,3 diphospho glycerate), meningkatkan curah jantung (*COP=cardiac output*), menurunkan tekanan oksigen vena. Kombinasi kedua penyebab ini akan menimbulkan gejala yang disebut sebagai sindrom anemia, eritrosit/hemoglobin menurun sehingga kapasitas angkut oksigen menurun, sehingga menyebabkan anoksia organ target dan terjadinya mekanisme kompensasi di dalam tubuh yang menyebabkan gejala anemia.²⁵

2.2.6 Gejala anemia

Gejala yang menjadi ciri khas masing-masing jenis anemia seperti:

- a. Anemia defisiensi besi : disfagia, atrofi papil lidah, stomatitis angularis
- b. Anemia defisiensi asam folat : lidah merah, (buffy tongue)
- c. Anemia hemolitik : ikterus dan hepatosplenomegali.
- d. Anemia aplastik : Perdarahan kulit atau mukosa dan tanda-tanda infeksi.

Gejala akibat penyakit dasar yang menjadi penyebab anemia. Gejala ini timbul karena penyakit-penyakit yang mendasari anemia tersebut. Misalnya, anemia defisiensi besi yang disebabkan oleh infeksi cacing tambang berat akan menimbulkan gejala seperti: pembesaran parotis, dan telapak tangan berwarna kuning seperti jerami. Kanker kolon dapat menimbulkan gejala berupa perubahan sifat defekasi (*Change of bowel habit*), feses bercampur darah atau lendir.^{25,24}

2.3 Cefadroxil

2.3.1 Cefadroxil

Gambar 2 3 Cefadroxil



Isi	: <i>cefadroxil monohydrate</i>
Kelas MIMS	: <i>Sefalosporin</i>
Bentuk	: Sirup
Ukuran	: 2,2 cm ²⁶

2.3.2 Morfologi cefadroxil

Cefadroxil adalah obat yang termasuk golongan sefalosporin oral yang mirip dengan sefaleksin dan sefradin. Cefadroxil termasuk kelompok metil san (2R)-2-amino-2-(4-hidroksifenil) asetamido mengandung sefalosporin. Obat ini memiliki peran untuk obat antibakteri dan obat ini mengandung asam konjugat dari cefadroxil. Cefadroxil dapat mengikat dan menonaktifkan protein dalam pengikat penisilin (PBPs) yang dimana letaknya berada di membrane dalam dinding sel bakteri. PBP adalah enzim yang terlibat dalam tahap akhir perakitan dinding sel bakteri dan dapat membentuk kembali dinding sel selama pertumbuhan dan pembelahan. Cefadroxil memiliki formula molekul yakni $C_{16}H_{17}N_3O_5S$, untuk berat molekul menurut hasil hitung oleh PubChem tahun 2021.05.07 sebesar 364,4 g/mol.²⁷

Gambar 2 4 Struktur kimia cefadroxil



2.3.3 Farmakokinetik cefadroxil

Cefadroxil adalah obat antibiotik yang memiliki kandungan bakteri gram positif dan gram negatif. Antibiotik dapat digunakan untuk mengobati infeksi saluran kencing, infeksi saluran nafas, otitis media, sinusitis dan infeksi pada kulit. Obat ini kurang baik dalam menangani infeksi H.Influenza. obat cefadroxil ini memiliki waktu kerja yang panjang dan dapat diberikan dua kali dalam sehari. Cefadroxil diberikan secara peroral dan diabsorpsi melalui saluran cerna. Pemberian dosis oral sebesar 0,5-1 g dalam 2 kali sehari. Menurut buku Istiantoro dan Gan, 2007 bahwa 20% cefadroxil di dalam darah berikatan dengan protein plasma dengan waktu sekitar 1 jam 30 menit dan akan memanjang pada pasien dengan kelainan ginjal. Jika pada pasien yang sudah mengalami kerusakan ginjal maka dosis harus dikurangi agar tidak mengalami kerusakan fungsi ginjal. Dan untuk metabolisme cefadroxil terjadi didalam hepar dan 90% akan diekskresikan melalui urin.^{28,27}

2.3.4 Farmakodinamik cefadroxil

Cefadroxil memiliki mekanisme kerja yang serupa dengan penisilin tetapi cefadroxil lebih stabil dibanding dengan penisilin terhadap banyak bakteri beta-laktamase sehingga biasanya mempunyai spektrum aktivitas yang lebih luas. Golongan Beta-lactam dapat bekerja untuk menghambat aktivitas enzim β -

lactamase, antibiotik golongan sefalosporin lebih stabil terhadap banyak bakteri penghasil β -lactamase, sehingga memiliki spektrum yang lebih luas. Cefadroxil dapat menghambat pembentukan mukopeptida yang diperlukan untuk sintesis dinding sel bakteri. Dinding sel bakteri memiliki lapisan fosfolipid bilayer dan protein. Fungsi lapisan tersebut sebagai membrane plasma bakteri yang tidak memiliki kandungan sterils, sehingga mengizinkan pelekatan bahan-bahan kimiawi. Dinding sel bakteri tersusun dari suatu polimer, polisakarida, dan polipeptida yang saling berikatan silang dan kompleks yang disebut dengan peptidoglikan. Polisakarida mengandung gula amino. Obat cefadroxil dapat memotong aliran silang tersebut dengan peptide didekatnya, sehingga ikatan silang tersebut menyebabkan dinding sel menjadi kaku. Ikatan ini juga dapat menghambat reaksi transpeptidase, menghentikan penghasilan peptidoglikan, dan bakteri akan mati.²⁸

2.3.5 Indikasi dan kontraindikasi cefadroxil

Cefadroxil digunakan untuk mengobati infeksi. Dan pada umumnya antibiotik cefadroxil diberikan pada keluhan:

1. infeksi saluran napas seperti: tonsillitis, faringitis, pneumonia, dan otitis media.
2. infeksi kulit dan jaringan lunak.
3. infeksi saluran kemih dan kelamin.
4. infeksi jaringan lunak seperti osteomyelitis, sepsis, artritis, peritonitis.
5. Sepsis.
6. Artritis
7. Peritonitis

Untuk kontraindikasi pemberian cefadroxil yakni pada riwayat hipersensitivitas terhadap antibiotik golongan sefalosporin dan golongan β -laktam. Sebelum memberikan terapi

cefadroxil pasien dilakukan uji sensitivitas terlebih dahulu. Dan hati-hati juga pada penderita gagal ginjal.^{26,27}

2.3.6 Tindakan pencegahan khusus

Pasien dengan riwayat hipersensitivitas terhadap penisilin atau obat β -laktam lainnya, alergi berat atau asma, riwayat dengan penyakit gastrointestinal pada pasien dapat diberikan bersama makanan untuk mengurangi rasa tidak nyaman terutama colitis, gangguan ginjal, kehamilan, dan laktasi.²⁶

2.4 Tanaman daun sirih hijau (*Piper betle* L)

2.4.1 Taksonomi

kingdom : *Plantae*

Subkingdom : *Tracheobionta*

Super divisi : *Spermatophyta*

Divisi : *Magnoliophyta*

Kelas : *Magnoliopsida*

Sub kelas : *Magnoliidae*

Ordo : *Piperales*

Famili : *Piperaceae*

Genus : *Piper*

Spesies : *Piper betle*²⁹

Gambar 2 5 Daun sirih hijau (Piper betle L)



2.4.2 Morfologi

Sirih merupakan tanaman yang tumbuh merambat dan bersandar pada batang pohon lain, tingginya dapat mencapai 5-15 m. batang sirih berkayu lunak, berbentuk lunak, beruas-ruas, beralur-alur, dan berwarna hijau keabu-abuan. Sirih mempunyai daun berbentuk serupa dengan jantung yang pada bagian ujungnya cenderung runcing agak bundar simetris, tepi dan permukaan daun rata, dan pertulangan menyirip, termasuk tanaman berdaun tunggal. Pada setiap daunnya terdapat tangkai, daun tersebut memiliki aroma yang cukup khas apabila diremas. Daun sirih mempunyai panjang antara 5-8 cm, lebarnya mulai dari 2-5 cm.

Tanaman sirih memiliki bunga dengan bentuk bulir, merunduk, panjang 5-15 cm, sendiri-sendiri diujung cabang dan diketiak daun. Bunga ini juga memiliki daun pelindung dengan ukuran 1 mm. sirih mempunyai akar tunggang, bentuknya bulat dan warnanya coklat dengan sedikit menjurus pada warna kuning khas akar lainnya.³⁰

2.4.3 Khasiat

Pemanfaatan bahan alam sebagai obat tradisional di Indonesia telah meningkat, beberapa bahan alam bahkan telah diproduksi secara fabrikasi dalam skala besar. Dinilai penggunaan obat tradisional memiliki efek samping lebih kecil dibandingkan obat dari bahan kimia, 80% penduduk Indonesia hidup di pedesaan terkadang sulit dijangkau oleh tim medis dan obat-obatan modern. Salah satu tanaman Indonesia yang mengandung senyawa bioaktif sebagai antioksidan adalah daun sirih (*Piper betle L*). Daun sirih ini termasuk dalam keluarga "*Piperaceaea*" yang tumbuh di negara-negara Asia Timur. Sirih merupakan salah satu jenis tumbuhan yang banyak dimanfaatkan untuk pengobatan juga digunakan sebagai tanaman hias sekaligus sebagai tanaman obat.³¹

Banyak sekali kegunaan dari tanaman sirih, antara lain sebagai obat batuk, sariawan, bronkhitis, jerawat, keputihan, sakit gigi karena berlubang, demam berdarah, bau mulut, haid tidak teratur, asma, radang tenggorokan yang digunakan daun dan minyaknya, gusi bengkak yang digunakan getahnya. Untuk pemakaian bagian luar kulit, manfaat daun sirih juga mengobati penyakit luar, diantaranya eksem, luka bakar, koreng, kurap kaki, bisul, menghilangkan gatal, membersihkan mata dan bau ketiak.³⁰

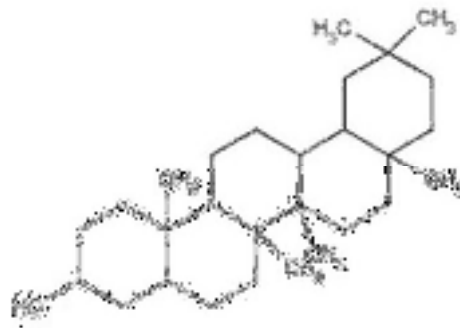
2.4.4 Kandungan Kimia dan Efek Farmakologis

Sirih mempunyai kandungan zat-zat kimia, khususnya bagian daun seperti minyak atsiri yang berisikan senyawa kimia seperti fenol dan senyawa turunannya antara lain kavikol, kavibetol, eugenol, karvacol, dan allipyrocatechol. Dan ada terdapat zat bioaktif yaitu, saponin, tanin, flavonoid, fenol, dan hydroxychavicol yang dimana fungsinya dapat membantu proses penyembuhan luka.³²

1. Saponin

Saponin merupakan senyawa glikosida yang memiliki molekul yang besar. Saponin memiliki 3 kelompok besar berdasarkan struktur kimia yaitu, steroid, alkaloid, dan triterpenoid. Saponin juga memiliki aktivitas farmakologi anatar lain, dapat sebagai antiinflamasi, antibiotic, antifungi, antivirus, hepatoprotektor serta antiulcer.³³

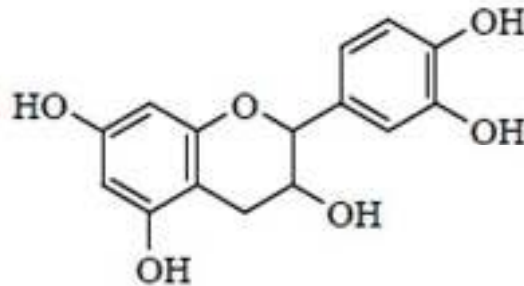
Gambar 2 6 Struktur senyawa saponin



2. Tanin

Daun sirih memiliki kandungan minyak atsiri yang mencapai 4,2% tanin, fenil, dan propanoid. Senyawa tanin mempunyai sifat antibakteri yang mampu menghambat pertumbuhan bakteri. Tanin memiliki senyawa polifenol yang memiliki berat molekul besar dan terdiri dari gugus hidroksil dan karboksil. Senyawa tanin memiliki dua jenis yakni, tanin terkondensasi dan tanin terhidrolisis. Tanin dapat digunakan untuk antiinflamasi, astringen, antidiare, diuretik, dan antiseptik.³⁴

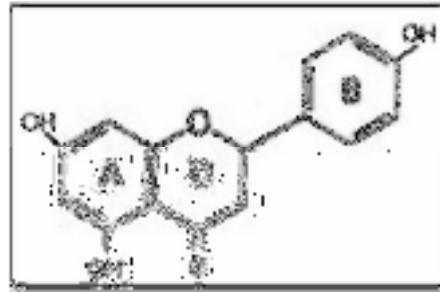
Gambar 2 7 Struktur senyawa tanin



3. Flavonoid

Flavonoid merupakan salah satu senyawa yang diketahui memiliki sifat penangkap radikal bebas dan dapat bekerja sebagai antioksidan dalam tubuh. Susunan struktur flavonoid mendapatkan tiga jenis yaitu, flavonoid atau 1,3-diarilpropan, isoflavonoid atau 1,2-diarilpropan dan neoflavonoid atau 1,1-diarilpropan. Flavonoid adalah salah satu antioksidan alami yang banyak ditemukan, dan merupakan senyawa golongan fenol alam. Pada tanaman yang ada kandungan flavonoid dapat digunakan sebagai obat antikanker, antipksidan, antiinflamasi, antialergi, dan antihipertensi. Jika peran flavonoid di buah dan sayuran dapat mengurangi resiko terkena penyakit janung dan stroke.³⁵

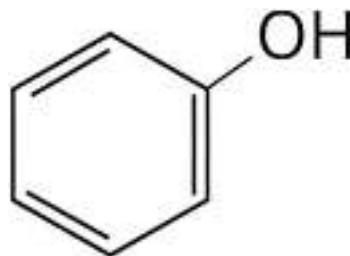
Gambar 2 8 Struktur senyawa flavonoid



4. Fenol

Fenol alami memiliki kandungan minyak astari dan memiliki daya antiseptic lima kali lebih kuat dibandingkan dengan fenol biasa namun tidak sporasid. Adapun mekanisme fenol yaitu sebagai toksin didalam proplasma yang dapat merusak dan menembus dinding serta mengendapkan protein sel bakteri.³³

Gambar 2 9 Struktur senyawa fenol

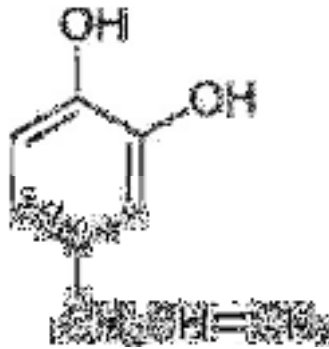


5. Hydroxychavicol

Menurut penelitian yang dilakukan oleh Jensonbabu mengatakan bahwa hydroxychavicol berperan sebagai antibakteri. Hydroxychavicol mampu

menghambat pertumbuhan bakteri dengan MIC 200 µg/mL pada bakteri *Staphylococcus aureus*. Hydroxychavicol memiliki aktivitas farmakologi yaitu, dapat mencegah antikanker terhadap berbagai jenis kanker.³⁶

Gambar 2 10 Struktur senyawa hydroxychavicol



2.5 Metode Ekstraksi Daun Sirih (*Piper betle L*)

Ekstrak daun sirih mempunyai aktivitas antibakteri dengan kandungan utamanya yakni eugenol yang bersifat sukar larut dalam air. Ekstrak daun sirih ini merupakan bentuk sediaan alternative yang sesuai untuk mencegah tumbuhnya *Staphylococcus aureus*. Proses dalam ekstraksi ini akan berakhir dengan konsentrasi bahan kimia didalam pelarut dan simplisia untuk memisahkan ampas padat dan pelarut.

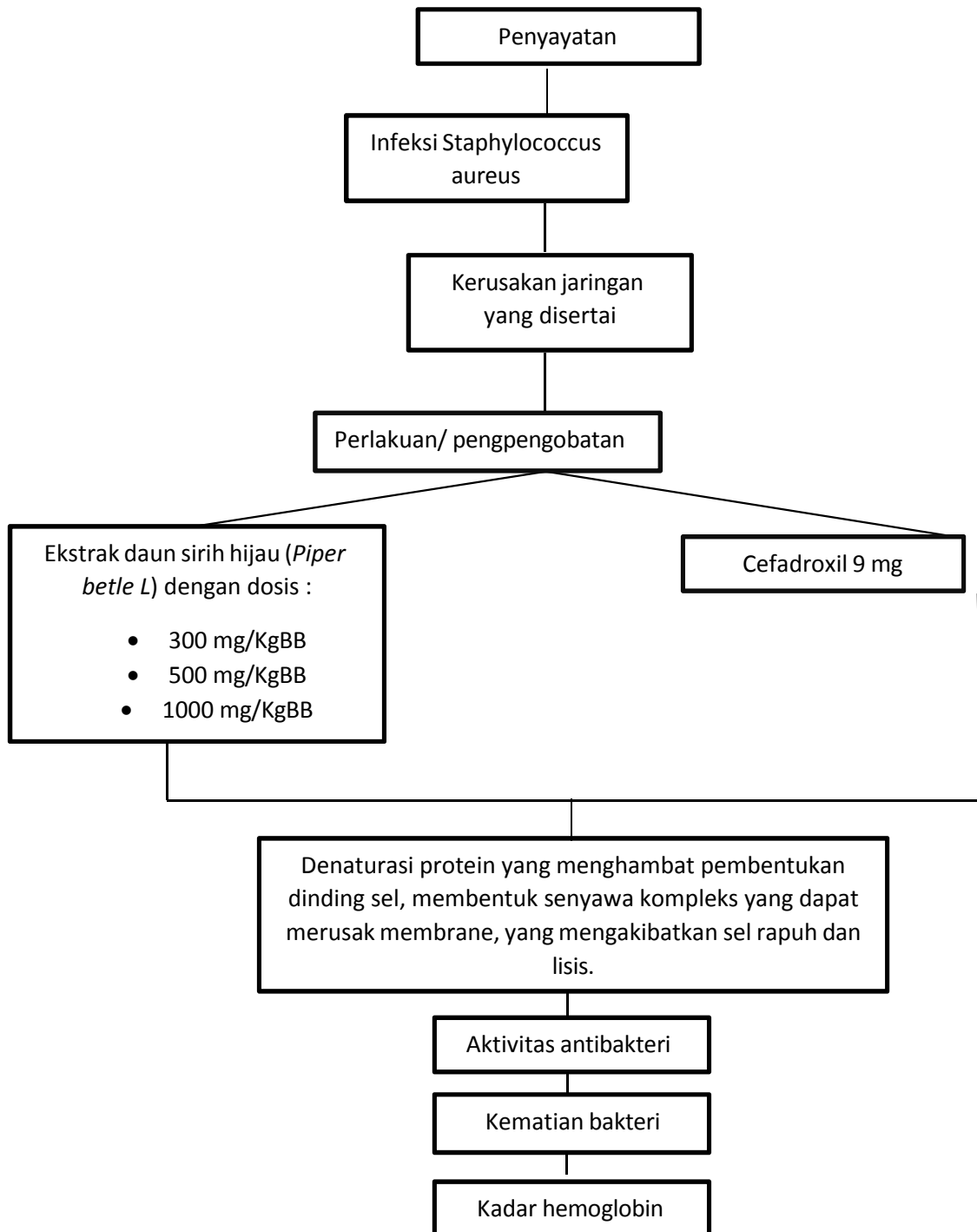
Metode ekstraksi yang akan dilakukan dalam penelitian ini adalah maserasi. Serbuk simplisia akan dimaserasi dengan cara direndam dalam cairan penyarian. Lalu cairan tersebut akan dimasukkan ke dinding sel hingga kedalam ruang sel yang mengandung bahan-bahan kimia aktif. Namun, karena adanya perbedaan konsentrasi antara larutan zat aktif di dalam sel dan diluar sel, maka zat aktif yang larut akan terdorong keluar sel. Proses ini akan berlanjut hingga konsentrasi si cairan didalam dan diluar sel seimbang. Setelah proses akan berakhir, filter digunakan untuk memisahkan cairan penyuling dari sampel.³⁷

2.6 Tikus Putih Wistar (*Rattus Norvegicus L*)

Tikus memiliki kepala bulat mengerucut kedepan, bulu halus panjang dikedua bibir, telinga lebar dan pendek tetap tebal, serta ekor yang panjang. Ekor tikus tidak ditumbuhi bulu yang panjang. Kaki belakang tikus lebih besar dibandingkan dengan kaki depannya. Warna bulunya sangat bervariasi, mulai dari berwarna coklat kehitaman atau berwarna putih. Panjang tubuh tikus berkisar 5-18 cm, tergantung jenisnya, misalnya tikus putih, tikus piti, tikus rumahan, tikus sawah, tikus werok, dan lain-lain. Pada tikus betina terlihat enam pasang puting susu di daerah dada sampai ke perut. Sedangkan pada tikus jantan terlihat skrotum yang besar.³⁸

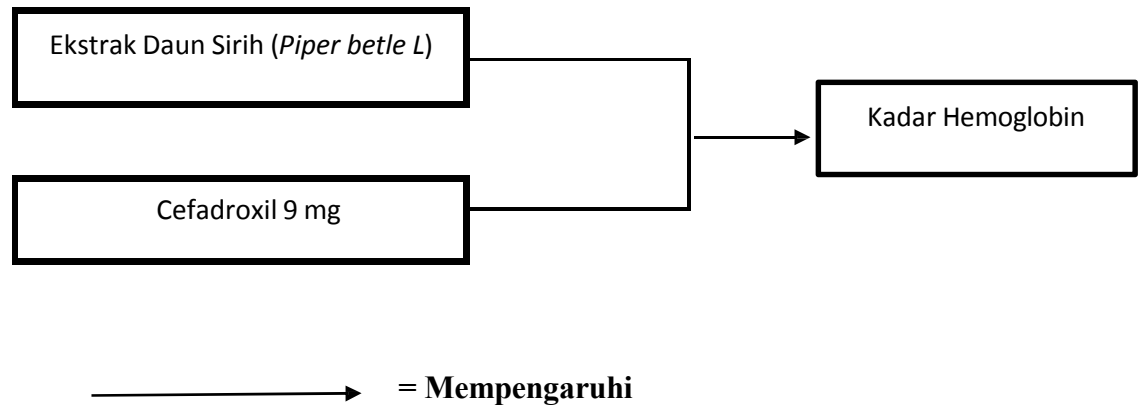
2.7 Kerangka teori

Gambar 2 11 Kerangka teori



2.8 Kerangka konsep

Gambar 2 12 Kerangka konsep



BAB 3

METODE PENELITIAN

3.1 Desain Penelitian

Penelitian ini merupakan penelitian eksperimen dengan desain *Pretest-Posttest Control Group Design*.

3.2 Tempat dan Waktu Penelitian

3.2.1 Tempat Penelitian

Penelitian ini dilaksanakan di laboratorium farmakologi Fakultas Kedokteran Universitas Sumatera Utara Medan. Pembuatan ekstrak daun sirih hijau (*Piper betle L*) dan pembuatan suspensi bakteri *Staphylococcus aureus*, dilakukan di laboratorium Fakultas Farmasi Universitas Sumatera Utara. Pemeriksaan sampel darah hewan akan dilakukan di laboratorium kesehatan daerah provinsi Sumatera Utara.

3.2.2 Waktu Penelitian

Waktu pelaksanaan penelitian ini pada bulan November - Desember 2023.

3.3 Sampel dan Cara Pemilihan Sampel

3.3.1 Sampel

- Bakteri *Staphylococcus aureus* yang diisolasi pada media MHA (Mueller-Hinton Agar) dan diinkubasi menggunakan alat inkubator pada suhu 37⁰C selama 24 jam.
- Tikus putih wistar jantan (*Rattus Novergicus*).

3.3.2 Penentuan Jumlah Sampel Tikus

Penentuan besar sampel dilakukan dengan penggunaan rumus Federer:³⁹

$$(t-1)(n-1) \geq 15$$

Keterangan :

- t = jumlah perlakuan yang akan diberikan
- n = jumlah sampel per kelompok yang hendak dicari

Penelitian ini menggunakan 5 kelompok, maka jumlah sampel yang diperoleh dari perhitungan adalah sebagai berikut:

Rumus:

$$(t-1) (n-1) \geq 15$$

$$(5-1) (n-1) \geq 15$$

$$4 (n-1) \geq 15$$

$$4n - 4 \geq 15$$

$$4n \geq 15+4$$

$$4n \geq 19$$

$$n \geq 19:4$$

$$n \geq 4,75$$

$$n \geq 5$$

Besar sampel:

$$t \times n$$

$$= 5 \times 5$$

$$= 25 \text{ ekor tikus.}$$

Sampel koreksi untuk mengantisipasi drop out/mati 10%, maka dipakai:

Rumus:

$$n' = n/(1-f)$$

Keterangan :

- n' = sampel koreksi
- n = jumlah sampel minimal
- f = perkiraan proporsi drop out 10% (0,1)

$$\text{Maka: } n' = 25 / (1-0,1) = 27,7 \rightarrow 28$$

Jumlah tikus cadangan, dengan rumus:

$$\text{Jumlah kelompok perlakuan } \times (n'-n)$$

$$= 5 \times (28-25)$$

$$= 15 \text{ ekor tikus.}$$

Keseluruhan 25 ekor tikus yang digunakan dibagi menjadi 5 kelompok, dengan cadangan yang dibutuhkan sebanyak 15 ekor tikus putih wistar jantan (*Rattus norvegicus*). Jadi, jumlah sampel secara keseluruhan yang dibutuhkan sebanyak 40 ekor tikus putih wistar jantan (*Rattus norvegicus L.*).

3.3.3 Cara Pemilihan Sampel

Pengambilan sampel dilakukan dengan metode purposive sampling, yakni dengan memilih subjek berdasarkan pada pertimbangan subjektif.

3.4 Kriteria Inklusi dan Eksklusi

3.4.1 Kriteria Inklusi

1. Tikus putih wistar jantan (*Rattus norvegicus*)
2. Tikus tampak sehat dan bergerak aktif
3. Usia tikus 2-3 bulan
4. Berat badan tikus putih wistar jantan yang sudah terinfeksi *Staphylococcus aureus* 150-200 gram

3.4.2 Kriteria Eksklusi

1. Tikus memiliki kelainan anatomis
2. Tikus tampak sakit dan tidak aktif
3. Tikus pernah digunakan sebagai hewan percobaan pada penelitian sebelumnya

3.5 Instrumen Penelitian

Alat dan bahan yang digunakan dalam penelitian sebagai berikut:

A. Alat

Alat yang digunakan dalam penelitian ini adalah kandang hewan, tampah, blender, timbangan digital, masker, sarung tangan, kertas label, mikropipet, cawan petri, ose bulat, ose lurus, labu ukur, gelas ukur, autoklaf, bunsen, tabung reaksi, rak tabung reaksi, spuit, mikroskop, tabung minum tikus, gunting, tempat makan tikus, scalpel, pisau cukur, saringan, timbangan neraca.

B. Bahan

Bahan yang digunakan dalam penelitian ini sebagai berikut: tikus putih wistar jantan (*Rattus norvegicus*), pakan dan minum, ekstrak daun sirih hijau (*Piper betle L*), bakteri *Staphylococcus aureus*, aquabidest dan etanol 70%, kontrol (+) cefadroxil, kontrol (-) aquades steril, kertas saring, tissue, swab, tabung reaksi rotary ovaporator, dan media MHA (Mueller Hinton Agar), dan DMSO 10%.

C. Bahan

Bahan yang digunakan dalam penelitian ini sebagai berikut: tikus putih wistar jantan (*Rattus norvegicus*), pakan dan minum, ekstrak daun sirih hijau (*Piper betle L*), bakteri *Staphylococcus aureus*, aquabidest dan etanol 70%, kontrol (+) cefadroxil, kontrol (-) aquades steril, kertas saring, tissue, swab, tabung reaksi rotary ovaporator, dan media MHA (Mueller Hinton Agar), dan DMSO 10%.

3.6 Prosedur Kerja

3.6.1 Persiapan dan Etik Penelitian

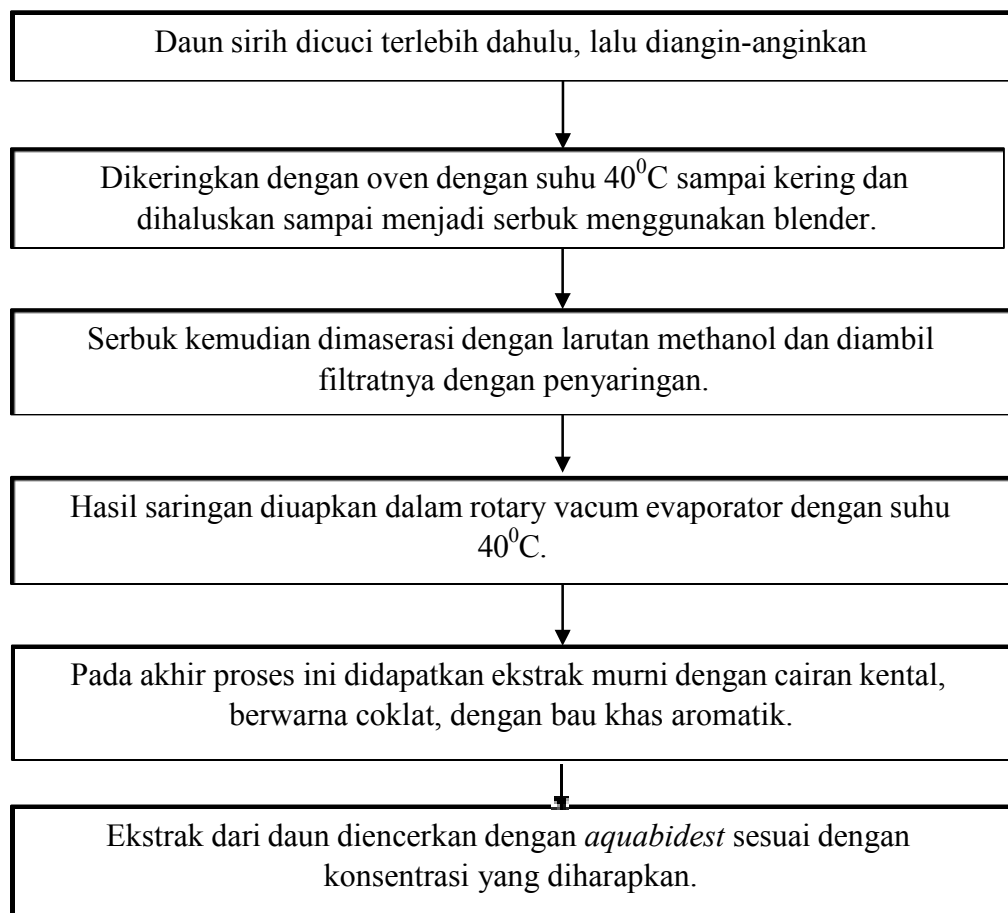
Penelitian disini meminta izin dengan menggunakan etchical clearance dan peneliti meminta izin permohonan pelaksanaan penelitian yang diajukan pada institusi Fakultas Kedokteran Universitas HKBP Nommensen.

3.6.2 Persiapan Hewan Uji

Hewan uji diadaptasi terlebih dahulu selama 7 hari dan diberi pakan standar. Hewan uji yang dipakai sebanyak 25 ekor tikus dan tikus dikelompokkan menjadi 5 kelompok, masing-masing kelompok terdiri dari 5 ekor. 5 kelompok dengan perlakuan, dan 1 kelompok control. Setiap kelompok dipisahkan dalam kandang yang berbeda.

3.6.3 Pembuatan ekstrak daun sirih hijau

Gambar 3 1 Pembuatan ekstrak daun sirih hijau



3.6.4 Perhitungan Dosis Ekstrak Daun Sirih

1. Dosis 300 mg/KgBB = $300 \text{ mg} \times 186 \text{ g (BB rata-rata tikus)}/1000 \text{ g}$
 $= 5,5 \text{ mg/ekor} = 0,0055\text{g/ekor} \times 4$
 $= 0,022 \text{ g/hari} + 18 \text{ ml aquabidest.}$
2. Dosis 500 mg/KgBB = $500 \text{ mg} \times 186 \text{ g (BB rata-rata tikus)}/1000 \text{ g}$
 $= 93 \text{ mg/ekor} = 0,093 \text{ g/ekor} \times 4$
 $= 0,372 \text{ g/hari} + 18 \text{ ml aquabidest.}$
3. Dosis 1000 mg/KgBB = $1000 \text{ mg} \times 186 \text{ g (BB rata-rata tikus)}/1000 \text{ g}$
 $= 186 \text{ mg/ekor} = 0,186 \text{ g/ekor} \times 4$
 $= 0,744 \text{ g/hari} + 18 \text{ ml aquabidest.}^{20}$

3.6.5 Pembuatan Luka Pada Tikus

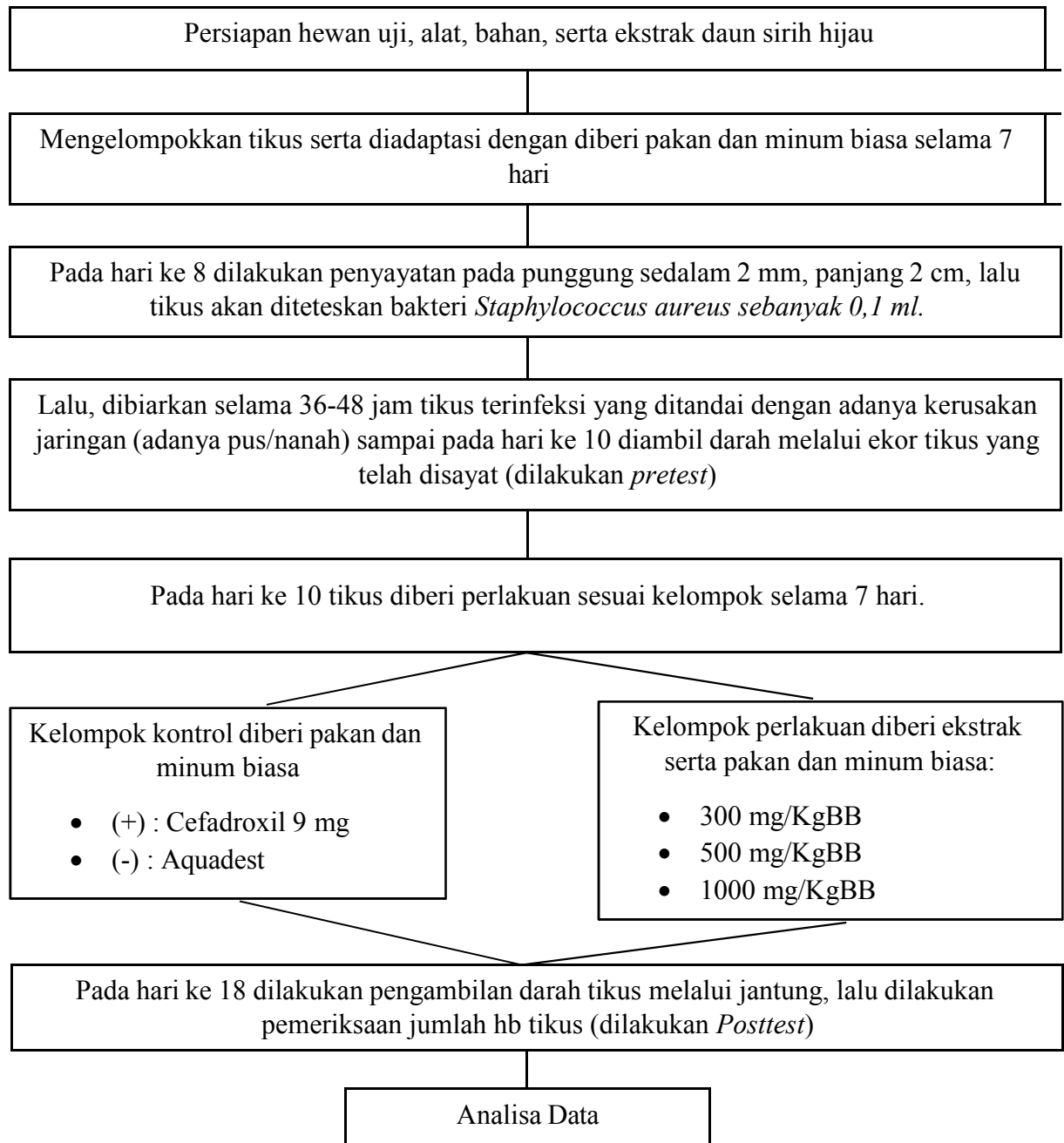
1. Bulu pada bagian punggung tikus dicukur dengan diameter $\pm 3 \text{ cm}$.
2. Bagian punggung dibersihkan menggunakan alkohol 70%.
3. Tikus dianestesi menggunakan lidocaine 0,1 ml melalui jalur intra muskular.
4. Dilakukan penyayatan dengan panjang 2 cm dan kedalaman sampai dermis menggunakan scalpel steril No. 11.
5. Daerah luka dibersihkan dengan menggunakan NaCL 0,9%.
6. Tiap luka kemudian ditetesi dengan suspensi dengan menggunakan mikropipet bakteri sebanyak 0,1 ml.

3.6.6 Prosedur Kerja Penelitian

1. Tikus *Rattus norvegicus* sejumlah 25 ekor dibagi menjadi 5 kelompok yang masing-masing kelompok terdiri dari 5 ekor. Kelompok kontrol positif merupakan kelompok yang diberikan antibiotik. Kelompok I merupakan kelompok yang diberi ekstrak daun sirih hijau dengan dosis 300 mg/KgBB. Kelompok II merupakan kelompok yang diberi ekstrak daun sirih hijau dengan dosis 500 mg/KgBB. Kelompok III merupakan kelompok yang diberi ekstrak daun sirih hijau dengan dosis 1000 mg/KgBB. Kelompok kontrol negatif merupakan kelompok yang hanya diberi pakan biasa, tanpa diberikan ekstrak daun sirih hijau.
2. Sebelum dilakukan percobaan, tikus diadaptasi dahulu selama 7 hari.
3. Pada hari ke-8, semua kelompok tikus diinfeksi dengan suspensi bakteri *Staphylococcus aureus* dan dibiarkan selama 36-48 jam agar mengalami infeksi.
4. Setelah itu, pada hari ke 10 tikus diberi perlakuan sesuai kelompok, selama 7 hari.
5. Setelah 7 hari diberikan perlakuan sesuai kelompok (pada hari ke-18), dilakukan pengambilan darah tikus melalui jantung dan dimasukkan ke dalam tabung reaksi.
6. Kemudian dilakukan pemeriksaan jumlah hb tikus di Laboratorium kesehatan daerah Provinsi Sumatera Utara.

3.6.7 Diagram Alur Penelitian

Gambar 3 2 Diagram alur penelitian



3.7 Perhitungan Dosis Cefadroxil

Menurut tabel Laurence dan Bacharach bahwa konversi

- dosis cefadroxil pada manusia : 70 kg
 - dosis ke tikus : 200g → 0,018
- dengan perhitungan sebagai berikut:
- dosis cefadroxil ke manusia : 500 mg.
 - dosis cefadroxil ke tikus : $(0,018 \times 500) \text{ mg} = 9 \text{ mg}$.

maka, dosis cefadroxil yang diberikan ke tikus setelah dikonversi sebanyak 9 mg.²¹

Tabel 3 1 Konversi perhitungan dosis (laurence dan bacharach 1964)

	Mencit 20 g	Tikus 200 g	Marmot 400 g	Kelinci 1,5 kg	Kucing 2 kg	Kera 4 kg	Anjing 12 kg	Manusia 70 kg
Mencit 20 gr	1,0	7,0	12,25	27,8	29,7	64,1	124,2	387,9
Tikus 200 gr	0,14	1,0	1,74	3,9	4,2	9,2	17,8	56,0
Marmot 400 gr	0,08	0,57	1,0	2,25	2,4	5,2	10,2	31,5
Kelinci 1,5 kg	0,04	0,25	0,44	1,0	1,08	2,4	4,5	14,2
Kucing 2 kg	0,03	0,23	0,41	0,92	1,0	2,2	4,1	13,0
Kera 4 kg	0,016	0,11	0,19	0,42	0,45	1,0	1,9	6,1
Anjing 12 kg	0,008	0,06	0,1	0,22	0,24	0,52	1,0	3,1
Manusia 70 kg	0,0026	0,018	0,031	0,07	0,076	0,16	0,32	1,0

3.8 Identifikasi Variabel

3.8.1 Variabel Independen

Variabel independennya adalah ekstrak daun sirih hijau (*Piper betle L*) dan cefadroxil.

3.8.2 Variabel Dependen

Variabel dependennya adalah hemoglobin tikus wistar yang terinfeksi *Staphylococcus aureus*.

3.9 Definisi operasional

Tabel 3 2Definisi operasional

Variabel	Definisi	Alat ukur	Hasil ukur	Skala
Ekstrak daun sirih hijau	Ekstrak yang dihasilkan dari proses ekstraksi daun sirih hijau dengan metode maserasi.	Timbangan digital.	Dosis 300 mg/KgBB, 500 mg/KgBB, 1000 mg/KgBB	Rasio
Cefadroxil	Mengambil dan memberikan cefadroxil secara intravena pada tikus percobaan	sprit	Dosis 9 mg/KgBB	Rasio
Hemoglobin	Melihat perbandingan pada Peningkatan hb.	Hb meter	Setiap tikus yang diinfeksi <i>Staphylococcus aureus</i> akan dihitung perbandingan jumlah Hb sebelum dan sesudah diberikannya dosis ekstrak daun sirih dan cefadroxil.	Rasio

3.10 Analisis data

Hasil pengolahan data penelitian ini dilakukan dengan beberapa tahap secara komputerisasi. Data dianalisa dengan uji normalitas menggunakan uji Shapiro-Wilk untuk menentukan normalitas data, dan dilanjutkan dengan uji homogenitas untuk menentukan apakah varians data sama untuk semua sampel. Data dinyatakan homogen dan terdistribusikan normal pada uji homogenitas dan normalitas, sehingga dilanjutkan uji one way ANOVA pada data yang tersisa, jika data tidak homogen maka dilanjut ke Post Hoc Test untuk melihat valid data.

3.11 Rencana Biaya

Tabel 3 3 Rencana biaya

No	Uraian	Jumlah	Harga satuan	Biaya
1.	Tikus wistar jantan	40 ekor	Rp. 55.000	Rp. 2.200.000
2.	Ekstrak Daun sirih hijau	5 kg	Rp. 1.500.000	Rp. 1.500.000
3.	Bakteri Staphylococcus aureus	1 media agar	Rp. 150.000	Rp. 150.000
4.	Biaya nginap tikus di laboratorium	20 hari	Rp. 1.500.000	Rp. 1.500.000
5.	Biaya pakan makan tikus	20 hari	Rp. 500.000	Rp. 500.000
6.	Peminjaman laboratorium dan alat	20 hari	Rp.500.000	Rp. 500.000
TOTAL :				Rp. 6.350.000.

