

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

2.1 *Staphylococcus aureus*

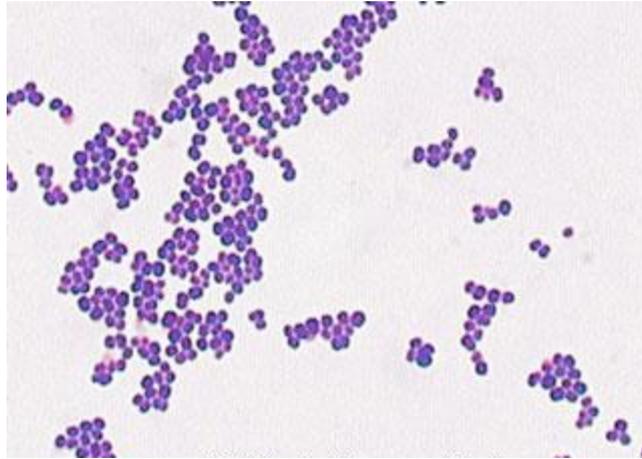
2.1.2 Morfologi dan Klasifikasi

Staphylococcus aureus merupakan bakteri Gram positif berbentuk sel bulat berdiameter 0,7-1,2µm biasanya tersusun dalam bentuk menggerombol yang tidak teratur seperti anggur, fakultatif anaerob, tidak membentuk spora dan bergerak. Koloni pada pembedahan padat menghasilkan macam-macam pigmen dari warna putih sampai kuning tua berbentuk bundar, halus, menonjol, dan berkilau. (Jawetz et al., 2008).

Staphylococcus aureus cepat menjadi resisten terhadap beberapa antimikroba (Jawetz, et al., 2001).

Klasifikasi *Staphylococcus aureus* :

Kingdom : Prokaryotae
Divisio : Schyzomycetes
Class : Schyzomycetes
Ordo : Eubacteriales
Famili : Micrococcaceae
Genus : Staphylococcus
Species : *Staphylococcus aureus*



Gambar 1. Morfologi *Staphylococcus aureus*

Staphylococcus tumbuh dengan baik pada berbagai media bakteriologi di bawah suasana aerobik atau mikroaerofilik. Tumbuh dengan cepat pada temperatur 20-35°C. Koloni pada media padat berbentuk bulat, lambat dan mengkilat (Jawetz, *et al.*, 2001).

Staphylococcus aureus mempunyai 4 karakteristik khusus, yaitu faktor virulensi yang menyebabkan penyakit berat pada *normal host*, faktor differensiasi yang menyebabkan penyakit yang berbeda pada sisi atau tempat berbeda, faktor persisten bakteri pada lingkungan dan manusia yang membawa gejala karier, dan faktor resistensi terhadap berbagai antibiotik yang sebelumnya masih efektif (Spicer, 2000). *Staphylococcus aureus* menghasilkan katalase yang mengubah hidrogen peroksida menjadi air dan oksigen (Jawetz, *et al.*, 2001).

2.1.3 Patogenesis

Staphylococcus aureus dapat menyebabkan terjadinya berbagai jenis infeksi mulai dari infeksi kulit ringan, keracunan makanan sampai dengan infeksi sistemik. Infeksi kulit yang biasanya disebabkan oleh *S. aureus* yaitu impetigo, selulitis, folikulitis, abses. *S. aureus* menyebabkan keracunan makanan karena adanya enterotoksin yang dihasilkan oleh *S. aureus* yang terdapat pada makanan yang tercemar. Gejala yang muncul akibat keracunan makanan ini yaitu sakit kepala, mual, muntah, disertai diare yang muncul setelah empat sampai lima jam mengkonsumsi makanan tersebut (Salmenlina, 2002).

Infeksi sistemik dapat terjadi karena bakteri masuk ke dalam darah, dan berkembang menjadi bakteremia. Di dalam sirkulasi darah, bakteri dapat meluas ke berbagai bagian tubuh dan menyebabkan infeksi. Infeksi yang dapat terjadi yaitu endokarditis, osteomyelitis, sindrom kulit melepuh, pneumonia (Ontengco, *et al.*, 2003).

Berbagai infeksi yang disebabkan oleh *S. aureus* dimediasi oleh faktor virulen dan respon imun sel inang. Secara umum bakteri menempel ke jaringan sel inang kemudian berkoloni dan menginfeksi. Selanjutnya bertahan, tumbuh, dan mengembangkan infeksi berdasarkan kemampuan bakteri untuk melawan pertahanan tubuh sel inang. Respon sel inang dimediasi oleh leukosit yang diperoleh dari ekspresi molekul adhesi pada sel endotel.

Komponen dinding sel dari *S. aureus* yaitu peptidoglikan dan asam teikoat, memacu pelepasan sitokin. Leukosit dan faktor sel inang lainnya dapat dirusak secara lokal oleh toksin yang dihasilkan oleh bakteri tersebut. Selain itu adanya

protein yang terdapat pada bakteri mengakibatkan respon anti inflamasi. Protein ini juga menghambat sekresi leukosit sel inang dengan cara berinteraksi langsung dengan protein sel inang, dan fibrinogen. Apabila tubuh tidak cukup berhasil mengatasi infeksi tersebut maka akan terjadi inflamasi lokal (Todar, 2005).

2.2 Resistensi Antibiotik

Resistensi antibiotik adalah kemampuan mikroorganisme untuk bertahan dari pengaruh suatu antibiotik. Resistensi antibiotik merupakan tipe spesifik dari resistensi obat. Ketika sebuah gen berubah, maka bakteri dapat mengirimkan informasi genetik secara horisontal ke bakteri lainnya melalui pertukaran plasmid. Bakteri yang membawa beberapa gen resistensi disebut *multiresistant* atau *superbug* (Biantoro, 2008). Resistensi dibagi dalam tiga kelompok, yaitu kelompok resistensi genetik, resistensi non genetik, dan resistensi silang.

1. Resistensi non genetik

Bakteri dalam keadaan istirahat (inaktivitas metabolik) biasanya tidak dipengaruhi oleh antimikroba. Bila berubah menjadi aktif kembali, mikroba kembali bersifat sensitif terhadap antimikroba. Keadaan ini dikenal sebagai resistensi non genetik (Jawetz *et al.*, 2005).

2. Resistensi genetik

Terjadinya resistensi kuman terhadap antibiotik umumnya terjadi karena perubahan genetik. Perubahan genetik bisa terjadi secara kromosomal dan ekstra kromosomal.

a. Resistensi kromosomal

Ini terjadi akibat mutasi spontan pada lokus yang mengendalikan kepekaan terhadap obat antimikroba yang diberikan.

b. Resistensi ekstrakromosomal (resistensi dipindahkan)

Bakteri sering mengandung unsur-unsur genetik ekstrakromosomal yang dinamakan plasmid. Bahan genetik dan plasmid tersebut dapat dipindahkan melalui mekanisme transduksi, transformasi, konjugasi, dan translokasi DNA (Jawetz *et al.*, 2005).

3. Resistensi silang

Mikroorganisme yang resisten terhadap suatu obat tertentu dapat pula resisten terhadap obat-obat lain yang memiliki mekanisme kerja yang sama (Jawetz *et al.*, 2005).

2.3 *Methicillin Resistant Staphylococcus aureus* (MRSA)

Methicillin Resistant Staphylococcus aureus (MRSA) adalah bakteri *S. aureus* yang menjadi kebal atau resisten terhadap antibiotik jenis metisilin. MRSA mengalami resistensi karena perubahan genetik yang disebabkan oleh paparan terapi antibiotik yang tidak rasional (Raisa Mahmudah 2013). MRSA masih dianggap sebagai patogen yang muncul dan ancaman kesehatan masyarakat akibat dari penyebaran didapat di rumah sakit serta masyarakat MRSA (Chambers, 2001). Faktor-faktor resiko terjadinya MRSA antara lain lingkungan, populasi, kontak olahraga, kebersihan individu, riwayat perawatan, riwayat operasi, riwayat infeksi dan penyakit, riwayat pengobatan, serta kondisi medis (Biantoro, 2008).

2.3.1 Mekanisme Resistensi MRSA

Mekanisme kerja obat antimikroba, yaitu inhibisi sintesis dinding sel, inhibisi fungsi membrane sel, inhibisi sintesis protein, dan inhibisi sintesis asam nukleat. Terdapat berbagai mekanisme yang menyebabkan mikroorganisme bersifat resisten terhadap obat (Jawetz *et al*, 2008).

Tabel 1. Mekanisme Resistensi Antibiotik

Tipe Antibiotik	Mekanisme Kerja Obat	Mekanisme Resistensi Bakteri
Aminoglikosida, gentamisin	Menghambat sintesis protein	Inaktivasi penghambatan sintesis protein
Beta-laktam, penisilin, sefalosporin	Menghambat pertumbuhan dinding sel	Inaktivasi penghambatan dinding sel, mutasi
Glikopeptida, vankomisin	Menghambat pertumbuhan dinding sel	Mutasi protein pengikat
Makrolid	Menghambat sintesis protein	Proteksi ribosom
Kuinolon	Menghambat replikasi DNA	Mutasi protein pengikat
Rifampin	Menghambat RNA polymerase	Mutasi protein pengikat
Tetrasiklin	Menghambat sintesis protein	Inaktivasi penghambatan sintesis protein
Trimetoprim, sulfonamid	Menghambat formasi asam nukleat	Mutasi protein pengikat

Sumber : Syukur, 2009

Mekanisme resistensi bakteri dapat terjadi melalui beberapa cara. Pertama, organisme memiliki gen pengkode enzim, seperti β -laktamase, yang

menghancurkan agen antibakteri sebelum agen antibakteri dapat bekerja. Kedua, bakteri dapat memiliki pompa penembus yang menghambat agen antibakteri sebelum dapat mencapai tempat perlekatan target dan memberikan efeknya. Ketiga, bakteri memiliki beberapa gen yang mempengaruhi jalur metabolisme yang pada akhirnya menghasilkan perubahan pada dinding sel bakteri yang tidak lagi mengandung tempat perlekatan agen antibakteri, atau bakteri bermutasi yang membatasi akses dari agen antimikroba ke tempat perlekatan target intraseluler melalui *down regulation* gen Porin (Tenover, 2006).

S. aureus merupakan salah satu bakteri yang dapat memproduksi enzim β -laktamase. Enzim ini akan menghilangkan daya antibakteri terutama golongan penisilin seperti metisilin, oksasilin, penisilin G dan ampisilin. Adanya enzim tersebut akan merusak cincin β -laktam sehingga antibiotik menjadi tidak aktif. Strain *S. aureus* yang telah resisten terhadap antibiotik metisilin disebut *Metichilin-Resistant Staphylococcus aureus (MRSA)* (Sulistyaningsih, 2010).

Mekanisme resistensi *S. aureus* terhadap metisilin dapat terjadi melalui pembentukan *Penicillin-Binding Protein* (PBP) lain yang sudah dimodifikasi, yaitu PBP2a yang mengakibatkan penurunan afinitas antimikroba golongan β -laktam. Suatu strain yang resisten terhadap metisilin berarti akan resisten juga terhadap semua derivat penisilin, sefalosporin dan karbapenem. Penisilin bekerja dengan berikatan pada beberapa PBP dan membunuh bakteri dengan mengaktifasi enzim autolitiknya sendiri. Pembentukan PBP2a ini menyebabkan afinitas terhadap penisilin menurun sehingga bakteri tidak dapat diinaktivasi. PBP-2a ini dikode oleh gen *mecA* yang berada dalam transposon (Salmenlina, 2002).

2.4 Sel Darah Merah (Eritrosit)

Darah merupakan bagian penting dari sistem transport tubuh, jaringan yang terbentuk cairan yang terdiri dari kepingan darah (trombosit), sel darah merah (eritrosit), sel darah putih (leukosit), dan plasma darah (Nofiansyah dan Rochmawati 2014). Sel darah merah (eritrosit) berbentuk cakram kecil, bikonkaf, cekung pada kedua sisinya berdiameter 7,5 mikrometer. Dalam setiap milimeter kubik darah terdapat 5000.000 sel darah merah (Price, 2005).

Darah memiliki fungsi sebagai transportasi yaitu mengangkut O₂ dari paru-paru ke seluruh tubuh, membawa CO₂ dari seluruh tubuh ke paru-paru, menyediakan nutrisi yang diperoleh dari usus, sebagai faktor regulasi yaitu untuk menjaga keseimbangan tubuh, misalnya menjaga suhu tubuh, menjaga nilai pH untuk mengetahui keseimbangan asam dan basa, sebagai perlindungan yaitu menghentikan perdarahan, sel-sel darah berperan penting dalam sistem kekebalan tubuh (Pudmed, 2015).

Eritrosit berbentuk bikonkaf yang tidak mempunyai inti, mengandung hemoglobin (Hb), dibuat dalam sum-sum merah tulang pipih sedangkan pada bayi dibentuk dalam hati. 1 mm³ darah mengandung ±5 juta eritrosit (laki-laki) dan ±4 juta eritrosit (wanita). Sel darah merah memiliki umur 120 hari didalam tubuh, apabila sudah tua akan dirombak oleh hati dan dijadikan zatwarna empedu (bilirubin) (Lipi, 2009). Satu unit kemasan sel darah merah sebanyak 250 mL dapat meningkatkan 3% hematokrit (Ht) dan meningkatkan 1 gr/dl hemoglobin (Hb) pada orang dewasa (Singhal, et al, 2013).

2.5 Golongan Darah ABO

Darah adalah suatu suspensi partikel dalam larutan koloid cair yang mengandung elektrolit. Darah tersusun oleh plasma darah dan sel-sel darah, yaitu eritrosit, leukosit, dan trombosit. Komponen sel darah yang berkaitan dengan penggolongan darah adalah eritrosit. Pada permukaan membran sel eritrosit manusia terdapat antigen herediter penentu golongan darah yang disebut sebagai aglutinogen (Price dan Wilson, 2005). Golongan darah merupakan karakter khusus darah dari individu karena perbedaan jenis karbohidrat dan protein pada membran sel darah merah (Destyana, 2009).

Sistem penggolongan darah yang paling awal diketahui adalah sistem penggolongan darah ABO. Seseorang yang memiliki antigen A dan antibodi B yang berarti golongan darah A. Golongan darah B memiliki antigen B dan antibodi A. Golongan darah AB jika antigen A dan B bertemu tetapi tidak mempunyai antibodi. Golongan darah O tidak memiliki antigen A maupun antigen B dalam eritrosit dan terdapat anibodi A dan B (Ram, 2008).

2.6 Sel Darah Merah Domba

Sel darah merah domba merupakan antigen polivalen, yang merupakan protein dengan determinan pontesial yang lebih besar dibandingkan dengan monovalen. sel darah domba bersifat tidak larut sehingga sering digunakan sebagai antigen dan diinjeksikan pada hewan coba, karena semakin asing antigen yang digunakan semakin efektif menimbulkan respon imun (Usmar dkk, 2010). Antigen pada domba memiliki keutamaan, mudah diperoleh dalam suspensi yang uniform dan dapat diukur, cukup stabil, dan lisisnya dapat dilihat dengan mudah (Bratawidjaja, 2004). Volume total darah mamalia berkisar antara 7-8% dari berat

badan, dan sisanya 25-35% merupakan elemen-elemen darah yang utama yaitu eritrosit (sel darah merah), leukosit (sel darah putih), dan keping darah (platelet). Eritrosit pada domba memiliki diameter 4,8 μm untuk pengangkutan oksigen. Sel ini berbentuk cakram (disk) bikonkaf dengan pinggirannya sirkuler (Sugiarti, 2007).

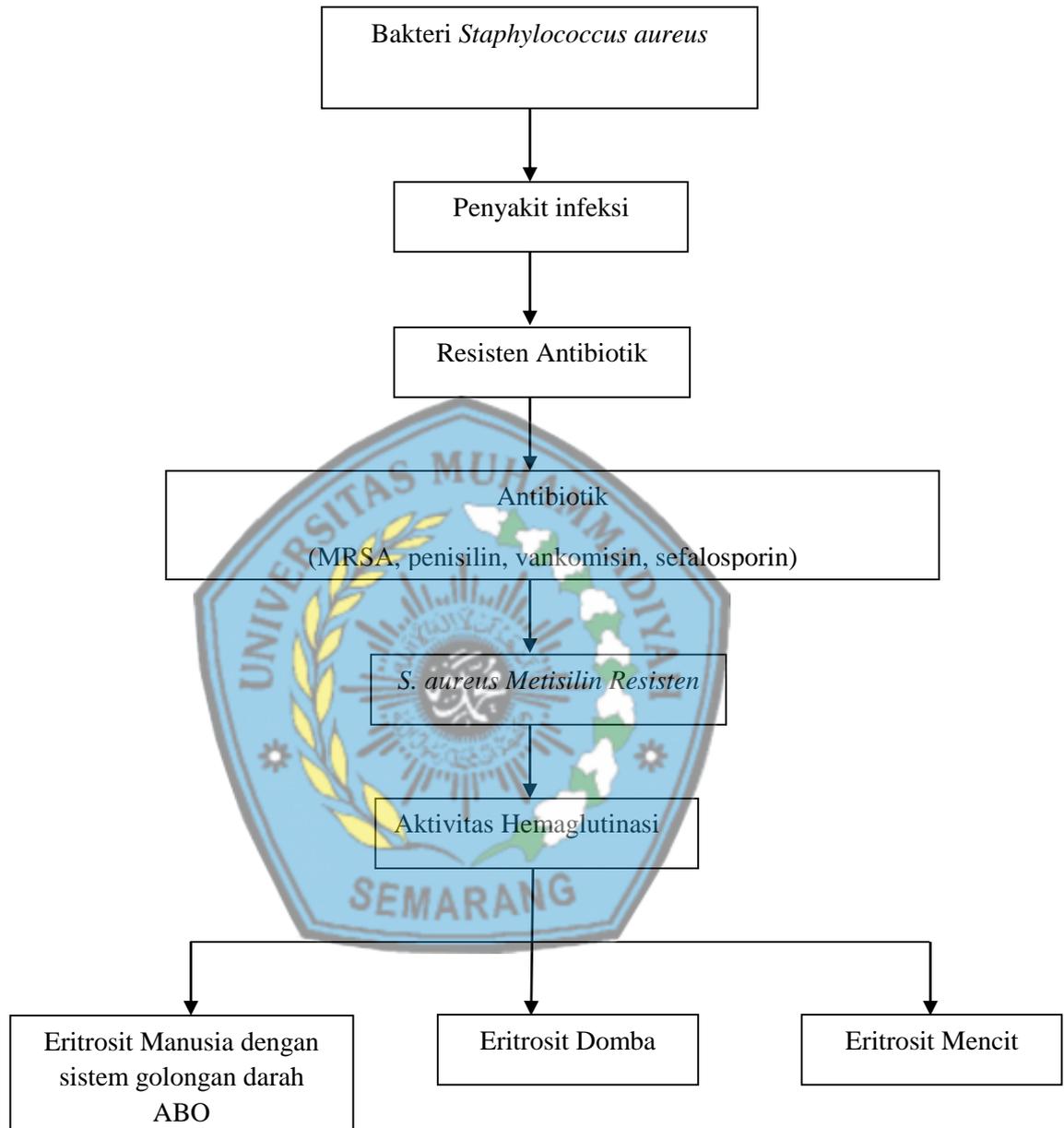
2.7 Mencit (*Mus musculus*)

Mencit (*Mus musculus*) merupakan salah satu hewan mamalia yang berukuran kecil. Pada mencit dewasa memiliki berat badan 25-40g (betina) dan 20-40g (jantan) mencit merupakan binatang asli Asia, India, dan Eropa barat. Mencit juga merupakan hewan yang sering digunakan sebagai hewan laboratorium atau hewan percobaan, karena memiliki sistem peredaran darah dan struktur organ dalam yang hampir sama dengan manusia sehingga mudah mengetahui pendistribusian obat dalam tubuh dan efek yang terjadi (Malole, 2000). Jumlah eritrosit pada mencit normal 4.000.000-6.000.000 sel/ mm^3 . Banyaknya jumlah eritrosit dipengaruhi dengan jenis kelamin, umur, kondisi tubuh, kondisi harian, dan keadaan stres. Banyaknya jumlah eritrosit menunjukkan besarnya aktivitas hewan. Hewan yang aktif akan memiliki eritrosit yang banyak karena akan mengkonsumsi banyak oksigen, dimana eritrosit mempunyai fungsi sebagai transpot oksigen dalam darah (Fadilah, 2013).

2.8 Mekanisme Hemaglutinasi

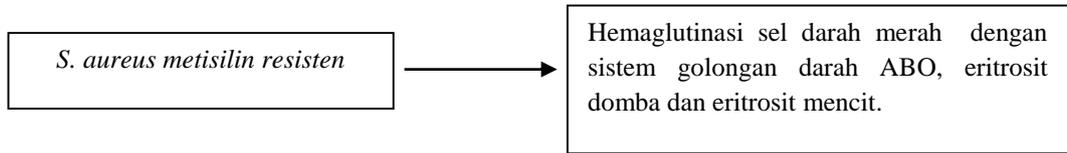
Bakteri memiliki protein hemaglutinin fimbria yang mampu mengaglutinasi sel darah mamalia termasuk eritrosit marmot dan manusia golongan darah O (Sanarto, 2002). Dari beberapa strain tertentu mempunyai kemampuan mengaglutinasi sel darah merah mamalia, yaitu sapi, kuda, domba dan babi (Alexateteloer, 2003). Salah satu strain tersebut adalah *Campylobacter pylori* yang memberikan hasil positif pada aktivitas hemaglutinasi terhadap eritrosit marmot, kelinci, marmot, domba, kuda, dan eritrosit manusia, hal itu terjadi karena perlekatan bakteri diperantai oleh reseptor sel inang yang tersusun residu karbohidrat glikoprotein atau glikolipid (Luturmas, 2010). Hubungan antara sifat hemaglutinin dan kemampuan bakteri untuk melekat pada sel inang telah diteliti pada berbagai spesies bakteri. Gottschalk pada tahun 1990 melaporkan bahwa strain bakteri *Staphylococcus* yang dapat mengaglutinasi eritrosit pasti memiliki fimbria pada permukaan selnya. Fimbria pada permukaan sel bakteri sering disebut sebagai hidrofobin yang bertanggung jawab terhadap intraksi bakteri dengan eritrosit. Bakteri yang mengaglutinasi eritrosit lebih mampu melekat pada epitel bukalis jika dibandingkan dengan bakteri yang tidak mengaglutinasi eritrosit (Khusnan, 2006). Keberadaan hemaglutinin pada permukaan bakteri sangat menentukan proses adhesi. Salah satu komponen dari hemaglutinin adalah adhesin bakteri yang memperantarai perlekatan sel bakteri pada sel darah merah. Hemaglutinin juga berperan sebagai molekul adhesin yang dipercaya menjadi salah satu faktor virulensi (Noorhamdani, 2005).

2.9 Kerangka Teori



Gambar 2. Kerangka teori analisa aktivitas hemaglutinasi MRSA terhadap sel darah manusia, domba, dan mencit

2.10 Kerangka Konsep



Gambar 3. Kerangka konsep analisa aktivitas MRSA terhadap sel darah merah manusia, domba dan mencit.

2.11 Hipotesis

Ada Perbedaan Aktivitas Hemaglutinasi MRSA Terhadap Sel Darah Manusia, Domba, dan Mencit

