

## BAB II

### TINJAUAN PUSTAKA

#### 2.1 *Streptococcus pneumoniae*

##### 2.1.1 Morfologi

*S. pneumoniae* atau pneumokokus adalah diplokokus Gram-positif yang merupakan penghuni normal pada saluran pernapasan bagian atas manusia. Bakteri ini sering berbentuk bulat hingga lanset atau tersusun dalam bentuk rantai, mempunyai simpai polisakarida yang mempermudah penentuan tipe dengan antiserum spesifik.<sup>8, 22-25</sup> Panjang rantai sangat bervariasi dan sebagian besar ditentukan oleh faktor lingkungan. Rantai panjang akan muncul bila ditanam dalam perbenihan yang hanya sedikit mengandung magnesium.<sup>8, 26</sup> Pneumokokus mudah dilisis oleh zat aktif permukaan, misalnya garam-garam empedu. Zat aktif permukaan mungkin menghilangkan atau menonaktifkan penghambat autolisis dinding sel.<sup>8</sup>

Kebanyakan *Streptococcus* tumbuh dalam perbenihan padat sebagai koloni diskoid dengan diameter 1-2 mm. *Strain* yang menghasilkan bahan simpai sering membentuk koloni mukoid.<sup>8, 22</sup> Sebenarnya pertumbuhan *Streptococcus* cenderung menjadi kurang subur pada perbenihan padat atau dalam kaldu, kecuali yang diperkaya dengan darah atau cairan jaringan. Kuman yang patogen bagi manusia paling banyak memerlukan faktor-faktor pertumbuhan. Pertumbuhan dan hemolisis dibantu oleh pengeraman dalam CO<sub>2</sub> 10%. Kebanyakan *Streptococcus* patogen tumbuh paling baik pada suhu 37<sup>0</sup> C. Kebutuhan makanan bervariasi

untuk setiap spesies.<sup>27</sup> Energi utama untuk pertumbuhan diperoleh dari penggunaan glukosa.<sup>24</sup>

Varian strain *Streptococcus* yang sama dapat menunjukkan bentuk koloni yang berbeda. Organisme ini cenderung virulen dan terbungkus kapsul polisakarida sehingga relatif kebal terhadap fagositosis oleh leukosit manusia.<sup>8, 28</sup>

### 2.1.2 Kultur

Untuk pertumbuhan terbaik, *S. pneumoniae* perlu media dengan pH optimum 7,6. Kuman ini tumbuh aerob dan fakultatif anaerob. Suhu pertumbuhan optimum 37° C.<sup>25, 27</sup> Glukosa meningkatkan *multiplication rate*-nya, tetapi bertambahnya asam laktat selain menghambat dapat pula membunuhnya, kecuali bila dalam pembenihan ditambah kalsium karbonat 1% untuk menetralkannya.<sup>26</sup>

Dalam media agar darah sesudah pengeraman selama 18 jam akan terbentuk koloni yang bulat kecil dengan diameter 0,5-1 mm dan dikelilingi zona kehijau-hijauan identik dengan zona yang dibentuk oleh *Streptococcus viridians*. Kuman ini lisis dalam larutan empedu 10% atau natrium desoksikholat 2% dalam waktu 5-10 menit, sifat ini penting untuk membedakan dari *Streptococcus viridians*.<sup>25, 26</sup> Berikut koloni *S. pneumoniae* bulat kecil dikelilingi zona kehijau-hijauan sesuai Gambar 1.



**Gambar 1.** Koloni *S. pneumoniae* bulat kecil dikelilingi zona kehijau-hijauan.<sup>30</sup>

Kuman ini berbeda dari kokus lainnya, bersifat sensitif terhadap optochin. Koloni yang diduga *S. pneumoniae*, ditanam pada media agar darah, kemudian ditempelkan disk optochin. Bila ternyata *S. pneumoniae* maka akan tampak zona yang tidak ada pertumbuhan kuman disekeliling disk optochin.<sup>25, 26, 29</sup>

Agar darah adalah media yang sering digunakan untuk menumbuhkan organisme dan untuk membedakan bakteri berdasarkan sifat hemolitiknya. Di Amerika Serikat agar darah biasanya dibuat dari kedelai *Tryptic Soy Agar* (TSA) atau *Columbia Agar* dicampur darah domba 5%. Media agar darah umumnya digunakan untuk pertumbuhan *S. pneumoniae*.<sup>30, 31</sup> Agar darah yang mengandung 5 µg gentamisin per ml dapat meningkatkan pertumbuhan *S. pneumoniae* sekitar 40%, karena gentamisin termasuk dalam golongan aminoglycosides maka agar darah yang mengandung gentamisin menghambat pertumbuhan *Staphylococcus* dan bakteri Gram negatif.<sup>32</sup>

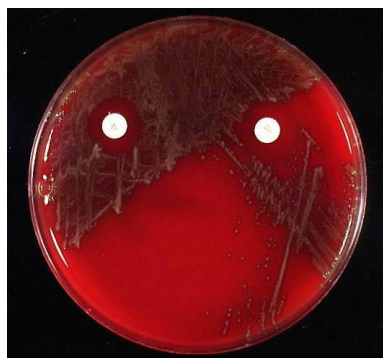
Media yang terbuat dari 500 ml TSA cair atau TSA kaldu bubuk 20 gram yang dilarutkan kedalam 500 ml air harus dipanaskan sebelum proses autoclaving. Proses autoclaving ini dilakukan pada suhu 121 ° C selama 20 menit. Setelah 20 menit dinginkan sampai suhu 60 ° C, kemudian ditambahkan 5% darah domba defibrinated yang steril. Selanjutnya menuangkan media tadi kedalam piring petri. Diamkan media tersebut pada suhu ruangan. Piring akan muncul warna merah cerah. Jika piring muncul merah gelap, kemungkinan penambahan darah domba dilakukan saat TSA masih terlalu panas dan tidak bisa digunakan.<sup>31</sup>

### 2.1.3 Identifikasi *S. pneumoniae*

#### 2.1.3.1 Tes optochin

Untuk mendiagnosa *S. pneumoniae* bisa menggunakan tes optochin. Optochin (*ethylhydrocupreine hydrochloride*) adalah suatu metode yang digunakan untuk membedakan *S. pneumoniae* dari *Streptococcus viridans*, dengan sensitivitas lebih dari 95%.<sup>9,33</sup>

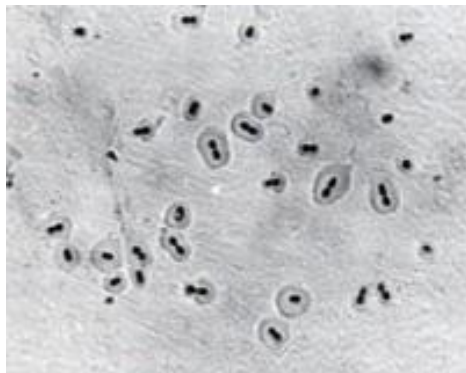
Tes optochin dilakukan pada media agar darah menggunakan prinsip disk diffusion. Media agar darah yang telah diberi disk optochin diinkubasi dan diperiksa setelah 24 jam. Tes ini mendeteksi suatu organisme yang rentan terhadap etilhidrokuprein hidroklorida. Etilhidrokuprein hidroklorida menguji fragilitas dari membran sel bakteri dan menyebabkan *S. pneumoniae* lisis karena adanya perubahan tegangan permukaan, sehingga menciptakan zona inhibisi. Sebuah zona inhibisi dengan diameter 14 mm atau lebih, mengkonfirmasi bahwa bakteri tersebut sebagai *S. pneumoniae*.<sup>8, 33</sup> Adapun diameter zona inhibisi disk optochin sesuai pada Gambar 2.



**Gambar 2.** Diameter zona inhibisi disekitar disk optochin pada koloni *S. pneumoniae* >14 mm.<sup>33</sup>

### 2.1.3.2 Reaksi quellung

Bila pneumokokus tipe tertentu dicampur dengan serum antipolisakarida spesifik dengan tipe yang sama atau dengan antiserum polivalen pada kaca objek mikroskop, kapsul akan sangat membengkak, dan organisme mengalami aglutinasi oleh ikatan silang antibodi. Pemeriksaan ini berguna untuk identifikasi cepat dan untuk penentuan tipe organisme, baik pada sputum atau biakan. Antiserum polivalen, yang mengandung antibodi terhadap seluruh tipe, merupakan reagen yang baik untuk penentuan cepat secara mikroskopik adanya pneumokokus didalam sputum segar.<sup>8</sup> Pembengkakan kapsul terlihat pada Gambar 3.

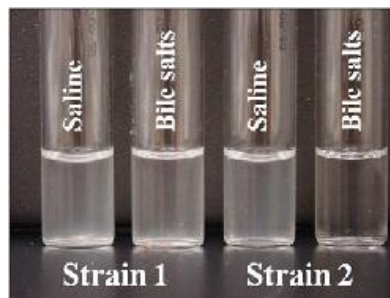


**Gambar 3.** *S. pneumoniae* terjadi reaksi quellung (kapsul membengkak).<sup>34</sup>

### 2.1.3.3 Bile solubility test

Bile solubility test (*sodium deoxycholate*) atau uji kelarutan empedu yang berfungsi untuk membedakan *S. pneumoniae* dari streptokokus alfa hemolitikus lainnya. *S. pneumoniae* larut dalam empedu, sedangkan streptokokus alfa hemolitikus lainnya tahan terhadap empedu. *Sodium deoxycholate* 2% dalam air akan melarutkan dinding sel pneumokokus.<sup>33, 35</sup>

*Sodium deoxycholate* 2 gram dicampur dalam 100 ml air. Tambahkan pertumbuhan bakteri dari media agar darah pada 1 ml campuran tadi untuk mencapai kekeruhan sesuai standar McFarland 0,5-1,0. *Deoxycholate natrium* 2% (garam empedu) ditambahkan pada salah satu tabung. Selanjutnya tabung yang lain ditambahkan saline 0,85% sebagai kontrol. Tabung diinkubasi pada suhu 35-37° C. Tabung menunjukkan positif *S. pneumoniae* bila semua kekeruhan berubah menjadi jernih. Identifikasi ini dilakukan apabila bakteri resisten terhadap tes optochin.<sup>35</sup> Tabung yang jernih menunjukkan positif *S. pneumoniae* sesuai pada Gambar 4.



**Gambar 4.** Pada strain 2 (*S. pneumoniae*) tabung yang berisi garam empedu melarutkan dinding pneumokokus.<sup>35</sup>

## 2.2 Hubungan antara kolonisasi nasofaring dengan infeksi saluran napas

Kegagalan mekanisme pertahanan dan adanya faktor predisposisi membuat seseorang menjadi rentan terhadap infeksi yang menyebabkan pneumonia. Terdapat tiga mekanisme utama mikroorganisme mencapai traktus respiratori : penyebaran secara hematogen, inhalasi udara yang mengandung bakteri patogen, dan mikroaspirasi.<sup>36</sup>

Gangguan perlindungan napas dengan mekanisme penutupan glotis dan batuk memungkinkan terjadinya aspirasi dari sekresi faring. Aspirasi sejumlah

sekresi tersebut juga dapat terjadi dalam keadaan tidak sadar. Begitu sekresi yang memungkinkan mengandung bakteri mencapai saluran nafas bawah, maka akan terbentuk mekanisme pertahanan. Infeksi saluran nafas bawah dapat terjadi bila terjadi kegagalan mekanisme pertahanan pada daerah tersebut.<sup>36, 37</sup>

### **2.3 Patogenesis**

Selaput mukosa mulut dan faring seringkali steril waktu lahir, tetapi dapat terkontaminasi waktu keluar melalui jalan lahir. Dalam 4-12 jam setelah lahir, *S. viridas* menetap sebagai anggota flora normal yang paling utama dan tetap seperti ini selama hidup.<sup>8</sup>

Patogenesis *S. pneumoniae* berawal dari melekatnya kuman pada epitel faring kemudian bereplikasi dan proses lolosnya kuman dari fagositosis oleh makrofag. Kuman menyebabkan infeksi diberbagai area tubuh melalui berbagai akses seperti penyebaran secara langsung, atau secara limfogen-hematogen. Kolonisasi kuman pada individu sehat menunjukkan bahwa kuman berhasil mengadakan perlekatan dan bereplikasi. Setelah membentuk koloni, kuman dapat menyebar secara langsung ke saluran pernapasan.<sup>38</sup>

*S. pneumoniae* menyebabkan penyakit melalui kemampuannya berkembang biak dalam jaringan. Bakteri ini tidak menghasilkan toksin yang bermakna. Virulensi organisme disebabkan oleh fungsi simpainya yang mencegah atau menghambat penghancuran oleh fagosit. Serum yang mengandung antibodi terhadap polisakarida tipe spesifik akan melindungi terhadap infeksi. Bila serum ini diabsorpsi dengan polisakarida tipe spesifik, serum tersebut akan kehilangan daya pelindungnya.<sup>8, 38</sup>

## 2.4 Penyakit yang disebabkan *Streptococcus pneumoniae*

Pneumococcal disease adalah istilah yang digunakan untuk menggambarkan infeksi yang disebabkan oleh bakteri *S. pneumoniae*. Ada dua jenis *S. pneumoniae* yang dapat menyebabkan penyakit, yaitu yang bersifat *invasive* dan *non-invasive pneumococcal disease*. *Invasive Pneumococcal Disease* (IPD) meliputi septikemia, pneumonia dan meningitis. Pada *non-invasive pneumococcal disease*, bakteri menyebar melalui saluran pernapasan, termasuk infeksi telinga tengah (otitis media), sinusitis dan faringitis.<sup>39</sup>

### 2.4.1 *Invasive Pneumococcal Disease* (IPD)

#### 2.4.1.1 Pneumonia

Pneumonia oleh pneumokokus terjadi akibat gagalnya mekanisme protektif yang mencegah akses pneumokokus ke alveoli dan bereplikasi. Proliferasi bakteri dalam ruang alveolar kemudian diikuti terjadinya akumulasi cairan eksudat dan leukosit, yang menyebabkan konsolidasi beberapa bagian paru.<sup>8</sup>

Gejala yang paling umum pada pneumonia adalah demam, batuk dan takipneu. Diagnosis klinis pneumonia pada pemeriksaan radiografi, dimana akumulasi cairan nampak sebagai area konsolidasi. Biasanya diberikan antibiotik empiris selama menunggu hasil diagnosis pasti.<sup>40</sup>

#### 2.4.1.2 Meningitis pneumokokus

Meningitis pneumokokus biasanya berkembang setelah pneumokokus bakteremia, yang menyerang dalam waktu 12-24 jam sebelum bakteri melewati *blood brain barrier*. Perubahan pada cairan serebrospinal terjadi beberapa jam



setelah terinfeksi. *S. pneumoniae* adalah penyebab kedua kasus meningitis pada anak di Inggris. Pada anak usia <1 bulan pneumokokus meningitis memberikan gejala yang tidak spesifik. Pada anak >1 bulan sering dengan keluhan sakit kepala, demam, leher kaku dan perubahan mental. Pemeriksaan secara seksama dan biakan cairan serebrospinal akan menegakkan diagnosis ini. Terapi antibiotik diberikan setelah diagnosis ditegakkan.<sup>8,40</sup>

#### 2.4.1.3 Sepsis

Sepsis secara umum termasuk dalam IPD, baik yang secara langsung disebabkan oleh pneumokokus atau karena infeksi fokal. Sepsis pada anak dengan tanda-tanda syok harus segera diberikan pertolongan pertama sesuai standar *American College of Critical Care Medicine-Pediatric Life Support* (ACCM-PALS) dengan fokus pada resusitasi cairan sebelum tanda-tanda klinis edema paru muncul.<sup>39,40</sup>

#### 2.4.1.4 Sindroma hemolitik uremik

Sindroma hemolitik uremik (SHU) bisa berasal dari IPD, di Inggris sebanyak 14% SHU disebabkan oleh pneumokokus. Pneumonia pneumokokus dengan empyema merupakan pemicu utama terjadinya SHU. Anak-anak dengan SHU sering disertai gagal ginjal akut dan penyakit hematologis.<sup>40</sup>

### 2.4.2 *Non-Invasive Pneumococcal Disease*

#### 2.4.2.1 Otitis media akut (OMA)

Otitis media akut (inflamasi pada telinga tengah) merupakan salah satu penyakit infeksi yang sering ditemui pada anak-anak. OMA diduga akibat dari bakteri yang menyebar dari nasofaring melalui tuba eustachii kedalam rongga

telinga tengah. Patogen tersering penyakit ini adalah *S. pneumoniae*, *H. influenzae* dan *Moraxella catharrhalis*. Gejala-gejala OMA berupa otalgia, demam, lekas marah, muntah, diare, kehilangan pendengaran dan anoreksia. Terapi dilakukan dengan pemberian antibiotik.<sup>41, 42</sup>

#### 2.4.2.2 Faringitis

Faringitis streptokokus paling sering antara umur 5-15 tahun disertai gejala demam, insiden lebih tinggi pada iklim sedang dan keparahan akan tampak pada cuaca dingin. Biakan tenggorok adalah bantuan laboratorium yang paling berguna dalam memperoleh diagnosis pada penderita faringitis akut. Pemberian antibiotik merupakan terapi utama pada faringitis streptokokus.<sup>42</sup>

### 2.5 Faktor-faktor yang mempengaruhi kolonisasi *S. pneumoniae*

Terjadinya kolonisasi *S. pneumoniae* dapat dipengaruhi oleh beberapa faktor antara lain usia (18%), riwayat ASI (2,5%), paparan asap (29%), riwayat antibiotika (29%) dan kepadatan hunian (22%).<sup>9, 12</sup>

Menurut penelitian dari anak di bawah usia 2 tahun yang telah dilakukan di Finlandia, prevalensi pembawa *Streptococcus pneumoniae* pada anak meningkat dengan umur yaitu 9% pada usia 2 bulan, 17% pada usia 6 bulan, 22% pada usia 12 bulan, 37% pada usia 18 bulan dan 43% pada usia 24 bulan.<sup>43</sup>

Pemberian ASI secara eksklusif ini di anjurkan untuk jangka waktu setidaknya 6 bulan, dan setelah 6 bulan bayi mulai diperkenalkan dengan makanan pendamping ASI. Bayi yang diberikan ASI memiliki sistem pertahanan tubuh yang baik, dan akan berusaha mempertahankan atau melawan benda asing (bakteri, virus) yang masuk ke dalam tubuh.<sup>44</sup>

Pembakaran obat nyamuk di dalam ruangan menghasilkan asap yang mungkin mengandung polutan yang dapat menimbulkan masalah kesehatan. Asap obat nyamuk bakar mengandung senyawa karbonil yang dapat mengakibatkan iritasi pada saluran pernapasan bagian atas, termasuk mempengaruhi kolonisasi *S. pneumoniae* faring.<sup>37,45</sup>

## **2.6 Resistensi terhadap antimikroba pada *S. pneumoniae***

Secara garis besar bakteri dapat menjadi resisten terhadap suatu antimikroba melalui 3 mekanisme: (1) obat tidak dapat mencapai tempat kerjanya di dalam sel mikroba; (2) Inaktivasi obat, dimana bakteri membuat enzim yang merusak antibiotik golongan beta laktam; (3) Mikroba mengubah binding site antimikroba.<sup>47</sup>

Penisilin merupakan kelompok antibiotik yang telah lama dikenal. Resistensi *S. pneumoniae* terhadap penisilin merupakan proses tahapan kompleks yang melibatkan perubahan dari enzim target penisilin. Penisilin hilang aktivitasnya bila dipengaruhi enzim beta laktamase yang memecah cincin beta-laktam. *S. pneumoniae* mengubah *Penicillin Binding Protein*-nya (PBP) sehingga afinitasnya menurun terhadap penisilin dan antibiotik beta-laktam yang lain.<sup>47, 48</sup> Berdasarkan kepekaan terhadap penisilin dikenal strain *Penicillin Susceptible S. pneumoniae* (PSSP) dan *Penicillin-Nonsusceptible S. pneumoniae* (PNSP). Pada PNSP terjadi mekanisme dimana *S. pneumoniae* mengubah binding site antimikroba.<sup>12, 47</sup>

Resistensi *S. pneumoniae* terhadap tetrasiklin banyak ditemukan. Mekanisme resistensi yang terpenting adalah diproduksinya pompa protein yang

akan mengeluarkan obat dari dalam sel bakteri. Protein ini dikode dalam plasmid dan dipindahkan dari satu bakteri ke bakteri lain melalui proses transduksi atau konjugasi.<sup>47</sup>

Vankomisin adalah antibiotik glycopeptides yang peka terhadap bakteri gram positif. Selama 3 dekade, vankomisin telah menjadi terapi untuk infeksi yang disebabkan oleh PRSP. Melalui mekanisme yang tidak diketahui, gangguan dalam sintesis dinding sel menyebabkan lisis bakteri melalui aktivasi autolysin. Resistensi terhadap vankomisin muncul ketika transposons mengkodekan protein yang mampu menggantikan D-alanin-D-laktat dalam prekursor sel target dinding dalam merespon vankomisin. Vankomisin tidak bisa lagi mengikat prekursor alternatif, yang mengarah pada pembentukan berkelanjutan dari dinding sel dan resistensi terhadap lisis akan membuat bakteri berhenti tumbuh.<sup>49, 50</sup>

Macrolide merupakan antibiotik alternatif untuk infeksi saluran nafas yang disebabkan oleh *S. pneumoniae* yang resisten terhadap beta-laktam. Untuk menguji antibiotik golongan macrolide sering digunakan erythromycin.<sup>51, 52</sup> Penelitian terbaru oleh Kargar et al. (2012) di negara-negara Eropa telah menunjukkan prevalensi resistensi erythromycin sebanyak 17,2%, dengan variabilitas yang signifikan. Persentase tertinggi resistensi erythromycin yaitu di Perancis (58,1%) dan Spanyol (57,1%), diikuti oleh Italia (31,4%) dan Belgia (26,3%).<sup>52</sup>

Levofloxacin secara luas direkomendasikan sebagai monoterapi empiris untuk pneumonia. Sejak tahun 1999 laporan kasus strain *S. pneumoniae* yang resisten levofloxacin sudah mulai muncul. Paling mengkhawatirkan adalah bahwa

dalam beberapa kasus, resistensi levofloxacin pada pneumokokus langsung terjadi dalam beberapa hari pertama pengobatan.<sup>53</sup>

Trimethoprim-sulfamethoxazole banyak digunakan sebagai terapi pilihan kedua untuk infeksi saluran pernafasan.<sup>54</sup> Resistensi pada *S. pneumoniae* terhadap trimethoprim-sulfamethoxazole terjadi karena adanya resistensi spesifik terhadap komponen trimethoprim. Secara khusus, mekanisme resistensi terjadi dengan cara mengurangi afinitas dari trimetoprim untuk mencapai enzim target.<sup>55</sup>

Terjadinya resistensi *S. pneumoniae* terhadap antibiotik dipengaruhi beberapa faktor, diantaranya adalah status sosial dan ekonomi, riwayat antibiotik, tinggal di daerah perkotaan. Status sosial dan ekonomi erat hubungannya dengan besarnya pendapatan keluarga, lokasi tempat tinggal, dan kebiasaan hidup keluarga. Perbedaan status sosial dan ekonomi juga menyebabkan prevalensi kolonisasi *S. pneumoniae* pada nasofaring berbeda. Anak balita yang tinggal di perkotaan sehingga mendapatkan pelayanan kesehatan dengan mudah dan lebih sering menggunakan antibiotik cenderung meningkatkan resistensi bakteri terhadap antibiotik.<sup>12, 20</sup>

Pemberian antibiotik secara bijaksana dapat menurunkan jumlah bakteri resisten pada suatu populasi. Sebaliknya pemberian antibiotik yang berlebihan dan tidak bijak meningkatkan populasi bakteri resisten tidak hanya pada penderita yang menerima antibiotik, tetapi juga lingkungan dan orang disekitarnya. Tidak hanya besarnya paparan antibiotik yang menyebabkan resistensi bakteri, tetapi karakteristik obat juga penting dalam resistensi bakteri.<sup>45, 46</sup>