

## **BAB II**

### **TINJAUAN PUSTAKA**

#### **2.1 *Methicillin Resistant Staphylococcus aureus* (MRSA)**

##### **2.1.1. Definisi**

*Methicillin Resistant Staphylococcus aureus* atau MRSA adalah jenis *Staphylococcus aureus* yang resisten terhadap antibiotik metisilin. Sedangkan bakteri yang masih sensitif terhadap metisilin disebut *Methicillin Sensitive Staphylococcus aureus* (MSSA). MRSA juga resisten terhadap antibiotik betalaktam, makrolida, tetrasiklin, kloramfenikol, dan kuinolon.<sup>1,3</sup>

Infeksi MRSA merupakan infeksi oportunistik, sama halnya dengan infeksi *Staphylococcus aureus*.<sup>12</sup> *Staphylococcus aureus* adalah kuman gram positif berbentuk bulat dan tersusun bergerombol seperti anggur. Bakteri tersebut tidak memiliki spora dan tidak motil. *Staphylococcus aureus* merupakan jenis kuman *Staphylococcus* yang menghasilkan katalase dan memberikan hasil positif bila dilakukan tes koagulase.<sup>18,19</sup>

##### **2.1.2 Struktur Bakteri *Staphylococcus aureus***

Struktur bakteri terdiri atas komponen esensial dan komponen non esensial. Komponen esensial bakteri di antaranya adalah:<sup>18,20</sup>

- a. Dinding sel *Staphylococcus aureus* merupakan tempat bekerjanya antibiotik seperti penisilin dan sefalosporin. Dinding sel tersusun oleh peptidoglikan yang berperan sebagai pembentuk kerangka bakteri dan

asam teikoat yang berperan sebagai antigen permukaan. Peptidoglikan juga mempunyai fungsi dalam stimulasi pengeluaran sitokin oleh makrofag, aktivasi komplemen dan agregasi trombosit. Lisozim dapat mendegradasi peptidoglikan.

- b. Membran sitoplasma adalah lipoprotein berlapis ganda yang berperan pada transport enzim.
- c. Ribosom mengandung RNA dan protein pada subunit 50s dan 30s. Ribosom berfungsi sebagai tempat untuk sintesis protein.
- d. Mesosom berperan dalam aktivitas pembelahan dan sekresi.
- e. Periplasma adalah rongga membran plasma dan membran luar yang mengandung banyak enzim hidrolitik diantaranya adalah enzim betalaktamase.
- f. Inti sel mengandung materi genetik yaitu DNA

Sedangkan komponen non esensial dari bakteri adalah:

- a. Kapsul bakteri tersusun oleh polisakarida dan berfungsi sebagai proteksi terhadap fagositosis.
- b. Plasmid mengandung berbagai macam gen yang mengkode toksin dan resistensi terhadap antibiotik.
- c. Granula terdiri atas glikogen, lipid dan polifosfat. Granula adalah tempat penyimpanan nutrisi yang berada di sitoplasma.
- d. Glikokaliks juga tersusun oleh polisakarida dan membantu penempelan bakteri ke permukaan sel.

### 2.1.3 Patogenesis Infeksi *Staphylococcus aureus*

*Staphylococcus aureus* merupakan flora normal di tubuh manusia, sekitar 30% – 50% orang dewasa terkolonisasi bakteri ini.<sup>21</sup> *Nares anterior*, aksila dan saluran pencernaan adalah bagian tubuh yang sering menjadi tempat kolonisasi kuman *Staphylococcus aureus*. Infeksi dapat terjadi apabila terjadi intervensi dan mengganggu pertahanan tubuh, misalnya mencukur, pemasangan kateter, aspirasi dan pembedahan.<sup>20</sup> Bakteri ini dapat ditularkan antarmanusia melalui kontak langsung dengan kulit yang terinfeksi maupun transmisi melalui udara. Kontak tidak langsung juga dapat menyebarkan bakteri, misalnya, menyentuh barang seperti handuk, peralatan, pakaian, atau benda lain yang telah berhubungan dengan orang yang terinfeksi dapat menyebarkan bakteri ke individu lain yang tidak terinfeksi.<sup>22</sup>

Infeksi lokal *Staphylococcus aureus* tampak sebagai furunkel atau abses, disertai radang yang terlokalisasi dan nyeri. Infeksi *Staphylococcus aureus* dapat terjadi akibat kontaminasi langsung pada luka, misalnya infeksi stafilocokus pasca operasi atau pasca trauma. *Staphylococcus aureus* dapat menyebabkan bakterimia dan menyebar ke berbagai organ, sehingga menimbulkan endokarditis, osteomielitis hematogen akut, meningitis, atau infeksi paru. Keracunan makanan akibat enterotoksin stafilocokus ditandai dengan waktu inkubasi yang pendek, disertai dengan mual hebat, muntah, diare, dan tidak ada demam.<sup>22</sup> *Staphylococcus aureus* adalah bakteri yang paling sering menyebabkan abses hati piogenik, terutama pada anak.<sup>19</sup> Penelitian yang

dilakukan oleh Nielsen dkk menunjukkan bahwa inokulasi bakteri *Staphylococcus aureus* menyebabkan terbentuknya mikroabses pada paru, limpa, dan hati babi.<sup>23</sup>

*Staphylococcus aureus* memiliki banyak faktor virulensi yang potensial. Faktor – faktor tersebut dapat memiliki banyak fungsi dalam patogenesis dan beberapa faktor juga dapat memiliki fungsi yang sama. *Staphylococcus aureus* mempunyai banyak protein permukaan yang disebut dengan *Microbial Surface Components Recognizing Adhesive Matrix Molecules* (MSCRAMM). MSCRAMM memulai infeksi dengan menempel pada jaringan. MSCRAMM mengikat beberapa molekul seperti kolagen, fibronektin dan fibrinogen. Beberapa penelitian membuktikan bahwa MSCRAMM memegang peranan penting dalam pertumbuhan koloni di jaringan sehingga dapat menimbulkan infeksi endovaskular, tulang, sendi dan alat prostetik.<sup>24</sup>

*Staphylococcus aureus* memiliki banyak komponen yang membantu bakteri tersebut menghindar dari sistem imun saat infeksi. Pertahanan utamanya adalah produksi mikrokapsul antifagosit yang tersusun atas polisakarida. Protein A berikatan dengan reseptor *Fragmen Crystallizable* (Fc) pada imunoglobulin yang menghambat proses opsonisasi. *Staphylococcus aureus* juga memicu sekresi protein yang menghambat penarikan neutrofil dan faktor kemotaktik ke tempat infeksi. Karotenoid dan katalase dapat membuat bakteri bertahan pada proses fagositosis. Aktivitas koagulase menghasilkan penggumpalan yang menghambat akses neutrofil polimorfonuklear (PMN) dan

komponen imun lain. Leukosidin juga dihasilkan oleh *Staphylococcus aureus* untuk menghancurkan leukosit dan membentuk lubang di membran sel.<sup>4,19,20</sup>

*Staphylococcus aureus* menghasilkan berbagai macam enzim, seperti protease, lipase, dan hyaluronidase yang memudahkan bakteri tersebut untuk masuk dan menghancurkan jaringan serta menyebar ke jaringan sekitarnya selama proses infeksi. Enzim betalaktamase adalah enzim yang menginaktivasi penisilin sedangkan *Penicillin Binding Protein* (PBP) adalah enzim yang berada di membran sitoplasma dan ikut berperan dalam pembentukan dinding sel. PBP inilah yang menjadi salah satu faktor utama terjadinya resistensi.<sup>4,20</sup>

*Staphylococcus aureus* memproduksi berbagai macam toksin yang dikelompokkan sesuai dengan mekanisme kerjanya. Sitotoksin seperti toksin  $\alpha$ ,  $\beta$ ,  $\gamma$  dan  $\delta$  menyerang membran sel mamalia termasuk salah satunya adalah sel darah merah sehingga sering disebut juga dengan hemolisin. Toksin tersebut dapat merusak membran kemudian menyebabkan hilangnya komponen – komponen sel hingga terjadi lisis. *Panton Valentine Leukocidin* (PVL) adalah toksin yang dapat melisiskan PMN. Toksin ini banyak diproduksi oleh kuman MRSA khususnya CA – MRSA. Produksi toksin PVL dapat menyebabkan kuman menjadi lebih resisten.<sup>18-20</sup>

Eksotoksin superantigen adalah toksin yang memiliki afinitas terhadap kompleks reseptor sel T dengan MHC kelas II. Kompleks tersebut memacu proliferasi sel T dan pelepasan sitokin. Eksotoksin superantigen dapat dibedakan menjadi enterotoksin, toksin eksfoliatif, dan *Toxic Shock Syndrome*

*Toxin* (TSST-1). Enterotoksin diproduksi oleh 65% bakteri *Staphylococcus aureus*. Bakteri tersebut memicu sekresi enterotoksin saat bakteri mengkontaminasi dan tumbuh di makanan. Proses ini yang menyebabkan terjadinya keracunan makanan. Toksin eksfoliatif, termasuk toksin epidermolitik A dan B menyebabkan *Staphylococcal Scalded Skin Syndrome* (SSSS) dengan gejala yaitu eritema dan pengelupasan kulit. TSST-1 adalah penyebab *Toxic Shock Syndrome* (TSS). Toksin tersebut memiliki kemiripan struktur molekuler dengan enterotoksin.<sup>4,18-20,22</sup>

#### **2.1.4 Mekanisme Resistensi**

*Staphylococcus aureus* berubah menjadi resisten terhadap metisilin karena mendapat sisipan suatu elemen DNA berukuran besar antara 20-100 kb yang disebut *SCCmec*. *SCCmec* selalu mengandung *mecA* yaitu gen yang menyandi PBP2a yang mendasari terjadinya resistensi MRSA. Resistensi MRSA terhadap metisilin dan terhadap semua antimikroba golongan betalaktam disebabkan perubahan pada PBP yang normal yaitu PBP2 menjadi PBP2a. PBP2a memiliki afinitas yang sangat rendah terhadap betalaktam sehingga sekalipun bakteri ini dibiakkan pada media mengandung konsentrasi tinggi betalaktam, MRSA tetap dapat hidup dan mensintesa dinding sel. Pengamatan pada struktur PBP2a menunjukkan adanya perubahan pada tempat pengikatan yang mengakibatkan rendahnya afinitas. Faktor genetik lain seperti gen betalaktamase dan faktor eksternal seperti temperatur, tekanan oksigen,

kandungan ion, osmolaritas dan cahaya juga mempengaruhi ekspresi resistensi.<sup>1,3,23</sup>

*Protein binding penicillin* ikut berperan dalam biosintesa peptidoglikan yaitu mengkatalisa reaksi transpeptidasi. Peptidoglikan tersebut merupakan tempat di mana antibiotik betalaktam bekerja. PBP 1, 2 dan 3 memiliki aktivitas transpeptidase primer sedangkan PBP4 memiliki aktivitas transpeptidase sekunder. Resistensi terhadap antibiotik dapat terjadi karena diproduksi enzim betalaktamase seperti pada galur *Staphylococcus aureus* penghasil betalaktamase dan perubahan struktur PBP seperti yang terjadi pada MRSA. Selain berperan dalam reaksi transpeptidasi, PBP2 juga memiliki aktivitas transglukolasi. Reaksi transglukolasi tersebut tidak berhubungan dengan aktivitas reseptor penisilin. Afinitas PBP2a yang rendah terhadap betalaktam menyebabkan antibiotik betalaktam tidak dapat mempengaruhi reaksi transpeptidasi sehingga sintesis dinding sel tidak terganggu. Reaksi transglukolasi tidak terpengaruh oleh aktivitas betalaktam sehingga reaksi transglukolasi dari PBP2a ini tetap utuh, hal tersebut juga menentukan adanya resistensi MRSA.<sup>1</sup>

Gen *mecA* memiliki struktur dan mekanisme yang serupa dengan gen *blaZ* pada plasmid *Staphylococcus aureus* penghasil betalaktamase. Regulator pada gen *blaZ* adalah *blaI* dan *blaR1*. Gen regulator *blaI* menyandi *DNA binding protein* yang berfungsi menekan transkripsi gen betalaktamase,

sedangkan *blaR1* merupakan PBP yang akan menginduksi transkripsi jika ada betalaktam. Mekanisme ini analog dengan yang terjadi pada gen *mecA* yang dikendalikan oleh *mecI* dan *mecR1*. Gen *mecI* akan menekan transkripsi *mecA* dan *mec complex* (kompleks *mecR1* – *mecI*) pada keadaan tidak terinduksi, sedangkan pada saat terinduksi akan terjadi transkripsi *mecA* dan *mec complex*. Antibiotik yang dapat menginduksi transkripsi tersebut di antaranya adalah metisilin dan antibiotik betalaktam lainnya. Induksi *mecI* juga dapat terjadi karena proses autolitik yang disebabkan oleh enzim protease pada membran sel. Enzim tersebut juga mengkatalisis pembentukan septum yang diperlukan untuk pertumbuhan dan pembelahan *Staphylococcus aureus*. Antibiotik betalaktam bekerja dengan menghambat enzim autolitik tersebut. MRSA dengan derajat resistensi tinggi mengalami aktivasi gen *lytH* yang mengkode enzim autolitik, oleh karena itu derajat resistensi dapat meningkat apabila aktivitas autolitik meningkat.<sup>1,3</sup>

## 2.2 *Nigella sativa*

*Nigella sativa* adalah tanaman herbal yang termasuk dalam famili *Ranunculaceae*. *Nigella sativa* berasal dari daerah Mediterania dan banyak tumbuh di daerah sekitar Laut Mediterania, Pakistan dan India. Tanaman ini sudah digunakan sebagai tanaman herbal selama ribuan tahun di beberapa daerah Asia dan Timur Tengah sebagai pemberi rasa pedas, pengawet makanan. *Nigella sativa* juga digunakan untuk mengobati berbagai penyakit, di antaranya yaitu asma, hipertensi, diabetes,

peradangan, sakit kepala, demam, dan flu. Beberapa penelitian sebelumnya telah membuktikan, biji *Nigella sativa* mempunyai manfaat sebagai antivirus, anti inflamasi, antimikroba, antifungal, anti parasit, dan anti oksidan. Sedangkan minyak dari *Nigella sativa* dapat digunakan sebagai pengawet makanan, pemberi rasa pedas dan merawat luka.<sup>6,7,24</sup>

*Nigella sativa* juga dikenal dengan nama – nama lain seperti *black seed*, *black cumin*, *black caraway*, *black onion seed*, *kalonji*, dan *habatussauda*. *Nigella sativa* sering disebut dengan jintan hitam di Indonesia.<sup>25,26</sup> Taksonomi *Nigella sativa* adalah sebagai berikut :<sup>27,28</sup>

*Kingdom* : *Plantae*  
*Division* : *Magnoliophyta*  
*Class* : *Magnoliopsida*  
*Order* : *Ranunculales*  
*Family* : *Ranunculaceae*  
*Genus* : *Nigella*  
*Species* : *Nigella sativa*

### 2.2.1 Morfologi

*Nigella sativa* merupakan tanaman berbatang tegak, berusuk, berbulu kasar yang kadang rapat atau jarang. Daunnya berbau segar, ujung meruncing, berbentuk lanset dan bergaris dengan panjang 1,5 – 2 cm, serta memiliki tiga tulang daun yang berbulu. Bunganya berwarna biru pucat atau putih dengan 5 – 10 kelopak. *Nigella sativa* memiliki tinggi sekitar 20 – 30 cm. Bagian tanaman

yang biasanya dimanfaatkan adalah bijinya. Biji *Nigella sativa* berwarna hitam, berbentuk trigonal, berukuran tidak lebih dari 3 mm, dan tampak seperti batu api jika dilihat dengan mikroskop.<sup>25-28</sup>



**Gambar 1.** *Nigella sativa* dan biji.<sup>25</sup>

### 2.2.2 Kandungan *Nigella sativa*

*Nigella sativa* mengandung 36% - 38% *fixed oil*, protein, karbohidrat, lemak, alkaloid, saponin, dan 0,4% - 2,5% *essential oil* (minyak atsiri). *Fixed oil* utamanya terusun oleh asam lemak tidak jenuh. Minyak atsiri *Nigella sativa* mengandung berbagai macam zat, tapi kandungan zat yang utama yaitu timokuinon (TQ) (27,8% - 57%), *p-cymene* (7,1% - 15,5%), *carvacrol* (5,8% - 11,6%), *tanethole* (0,25% - 2,3%), *4-terpineol* (2,0% - 6,6%) dan *longifoline* (1,0% - 8,0%).<sup>7</sup> Bahan aktif yang terkandung dalam *Nigella sativa* antara lain timokuinon (TQ), ditimokuinon (DTQ), timol (THY), tanin, timohidrokuinon (THQ). TQ merupakan kandungan utama dari minyak atsiri *Nigella sativa*.<sup>29,30</sup>

### 2.2.3 *Nigella sativa* sebagai Antibakteri

Beberapa zat aktif yang terkandung dalam *Nigella sativa* mempunyai efek antimikroba, di antaranya yaitu saponin, TQ, THQ, fenilpropanoid, dan tanin. Saponin termasuk dalam gugus aminoglikosida. Efek dari aminoglikosida adalah menghambat sintesis protein. Proses inhibisi sintesis protein tersebut terjadi pada proses translasi dan bekerja pada subunit 50s dan 30s. Golongan aminoglikosida berikatan secara spesifik dengan ribosome subunit 30s, sehingga subunit 50s tidak dapat bergabung dengan subunit 30s. Proses tersebut yang menyebabkan terhambatnya sintesis protein. TQ dan THQ yang termasuk dalam golongan kuinolon bekerja pada proses replikasi. TQ dan THQ menghambat kerja enzim girase pada proses replikasi yang menyebabkan lepasnya rantai ganda DNA sehingga proses replikasi tidak dapat terjadi. Fenilpropanoid merupakan golongan fenol yang dapat memacu denaturasi protein membran sel bakteri. Fenol juga bersifat lipofilik, di mana semakin lipofilik zat tersebut maka semakin efektif dalam merusak membran sel bakteri. Tanin dapat membentuk kompleks hidrofobik dengan protein, menginaktivasi adhesi, enzim, dan protein transport dinding sel sehingga mengganggu pertumbuhan bakteri.<sup>12,30</sup>

Beberapa penelitian telah dilakukan untuk mengamati efek antibakteri dari *Nigella sativa*. Penelitian yang dilakukan oleh Clorinda menunjukkan bahwa *Nigella sativa* dapat menghambat pertumbuhan bakteri *Staphylococcus aureus* secara *in vitro*. Penelitian tersebut menunjukkan bahwa zona hambat

mulai terbentuk pada konsentrasi 3,12% dengan rata – rata diameter 0,81 cm dan zona hambat 1,52 cm didapatkan pada konsentrasi 50%.<sup>33</sup> Penelitian *in vivo* yang dilakukan oleh Hosseinzadeh dkk menjelaskan bahwa minyak atsiri dari *Nigella sativa* mempunyai daya hambat aktifitas kuman *Staphylococcus aureus* yang paling baik. Ekstrak metanol dan ekstrak kloroform *Nigella sativa* juga menghambat pertumbuhan kuman *Staphylococcus aureus* namun dosis yang dibutuhkan lebih banyak daripada dosis minyak atsiri yang dibutuhkan. Sedangkan ekstrak air dari *Nigella sativa* mempunyai efek antibakteri yang kurang baik apabila dibandingkan dengan ekstrak yang lain.<sup>7</sup>

#### **2.2.4 *Nigella sativa* sebagai Imunomodulator**

Beberapa penelitian telah membuktikan bahwa *Nigella sativa* dapat meningkatkan respon imun.<sup>31,32</sup> Minyak atsiri dari *Nigella sativa* telah banyak diteliti aktivitas sitotoksik dan imunomodulatornya. Berdasarkan penelitian yang dilakukan oleh Islam dkk, terdapat penurunan jumlah splenosit dan neutrofil yang bermakna, serta peningkatan monosit dan limfosit perifer pada hewan coba.<sup>31</sup> El Kadi dan Kandil menjelaskan bahwa 55% probandus yang diberikan terapi minyak *Nigella sativa* selama 4 minggu menunjukkan kenaikan rasio sel T *Cluster of Differentiation 4* (CD4) terhadap *Cluster of Differentiation 8* (CD8) dan 30% probandus menunjukkan kenaikan fungsi sel *Natural Killer* (NK). *Nigella sativa* dapat meningkatkan fungsi sistem imun bawaan, sel NK dan imunitas selular. Selain itu *Nigella sativa* terbukti

meningkatkan produksi *Interleukin-3* (IL-3) pada sel limfosit dan IL-1 $\beta$  yang merangsang makrofag.<sup>27,32,33</sup>

*Nigella sativa* dapat memicu proliferasi sel T.<sup>32,33</sup> Proliferasi sel T yang meningkat memicu *T helper 1* (Th1) dan *T helper 2* (Th2) dalam mensekresi sitokin – sitokin. Th1 dapat mensekresi IL-2 kemudian IL-2 akan memicu dihasilkannya *Tumor Necrosis Factor alpha* (TNF $\alpha$ ) dan *Interferon gamma* (IFN $\gamma$ ) yang akan mengaktifkan makrofag. Makrofag akan mensekresi IL-12 yang akan meningkatkan proliferasi sel NK dan *T regulator* (Treg). IL-2 yang disekresi oleh Th1 juga memicu proliferasi Th2 sehingga dapat mensekresi IL-4, IL-5, IL-10, dan IL-13. Sitokin – sitokin tersebut mengaktifkan sel B yang akan membentuk sel plasma. Sel plasma tersebut akan menghasilkan imunoglobulin yang berperan dalam respon terhadap infeksi.<sup>33</sup>

### **2.3 Hati**

Hati adalah organ intestinal terbesar dengan berat 1,2 – 1,8 kg atau kurang lebih 25% berat badan orang dewasa yang menempati sebagian besar kuadran kanan atas abdomen dan merupakan pusat metabolisme tubuh dengan fungsi yang sangat kompleks. Secara mikroskopis di dalam hati manusia terdapat 50.000 – 100.000 lobuli, setiap lobulus berbentuk heksagonal yang terdiri atas sel hati berbentuk kubus yang tersusun radial mengelilingi vena sentralis. Lembaran sel hati mempunyai kapiler yang disebut sinusoid yang merupakan cabang vena porta dan arteri hepatica. Selain cabang – cabang vena porta dan arteri hepatica yang mengelilingi bagian perifer lobulus hati, juga terdapat saluran empedu yang dinamakan kanalikuli empedu. Hati

terdiri dari berbagai macam sel. Hepatosit meliputi sekitar 60% sel hati, sedangkan sisanya terdiri atas sel epitelial sistem empedu dan sel non parenkimal seperti endotel, sel *Kupffer* dan sel stelata. Zona periportal mempunyai hepatosit yang kaya mitokondria, sehingga lebih banyak terjadi kegiatan oksidasi asam lemak, gluconeogenesis, dan detoksifikasi ammonia menjadi urea.<sup>34</sup>

Hati adalah organ metabolik terbesar dan terpenting di tubuh. Fungsi utama hati adalah pembentukan dan ekskresi empedu. Selain sekresi empedu, hati juga melakukan berbagai fungsi lain, diantaranya adalah detoksifikasi senyawa – senyawa asing melalui metabolisme xenobiotik atau biotransformasi dan mengekskresikannya serta berperan dalam pertahanan tubuh melalui mekanisme imunologi.<sup>34</sup>

### **2.3.1 Fungsi Imunologi Hati**

Darah dari sistem sirkulasi dan sistem pencernaan akan masuk ke dalam hati dan disaring oleh sel *Kupffer*, sel endotel, sel stelata, dan hepatosit. Sel imun seperti sel T, sel B, dan sel NK juga terdapat di hati. Sel – sel tersebut berkembang di dalam hati apabila terdapat infeksi lokal. Semua sel yang ada di hati, termasuk Treg, mengaktifasi dan mensupresi sistem imun dengan memicu pengeluaran sitokin dan kemokin. Fungsi imunologi hati berperan serta dalam sistem imun bawaan dan sistem imun adaptif melalui produksi molekul komplemen dan opsonin yang akan berikatan dengan sel asing atau antigen untuk mengontrol infeksi.<sup>16</sup>

Sel *Kupffer* adalah sel fagositik yang meliputi 15% dari massa hati serta 80% dari total populasi fagosit tubuh dan berada di sel endotel sinusoid. Sel

*Kupffer* merupakan bagian dari sistem retikuloendotelial dan berfungsi menghancurkan bakteri serta benda asing lain di dalam tubuh. Antigen dari luar tubuh akan difagosit oleh sel *Kupffer* dan dipresentasikan kepada limfosit. *Liver Sinusoidal Endothelial Cells* (LSECs) yang berada di rongga sinusoid merupakan pertahanan pertama dalam melawan antigen mikroba, antigen makanan, sel mati, debris dan toksin yang berasal baik dari sistem pencernaan maupun sistem sirkulasi. Sel *Kupffer* dapat mengeliminasi partikel yang berukuran lebih dari 1µm sedangkan LSECs mengeliminasi partikel yang lebih kecil dari 1µm. Sel *Kupffer* dan sel endotel mempunyai fungsi utama dalam memicu respon fagositosis. LSECs dapat mengikat molekul dengan cepat untuk metabolisme maupun pertahanan sistem imun.<sup>16,34</sup>

Sistem imun bawaan pada hati bekerja dengan sel endotel hati untuk mengontrol reaksi inflamasi. Aktivasi sistem imun bawaan di hati dapat mengaktifasi sistem imun adaptif melalui produksi kemokin, sitokin, komplemen dan sintesis reseptor yang dapat mengenali struktur benda patogen. Reseptor tersebut dikenal dengan *Pathogen Recognition Receptors* (PRR). PRR adalah protein spesifik yang dapat mengenali struktur yang dapat ditemukan pada sebagian besar mikroorganisme. Struktur tersebut disebut dengan *Pathogen Associated Molecular Patterns* (PAMPs). Contoh yang paling dikenal dari PAMPs adalah lipopolisakarida, peptidoglikan, DNA, *double stranded Ribonucleic Acid* (dsRNA) dan glukukan yang ada pada bakteri. PRR diekspresikan pada banyak sel efektor sistem imun bawaan, seperti makrofag,

sel dendritik dan sel B yang merupakan bagian dari APC. Setelah suatu sel patogen berikatan dengan PRR, sel – sel tersebut akan memicu pengeluaran sitokin dan komplemen yang akan menimbulkan proses lisis dan fagositosis. Salah satu kelompok reseptor anggota PRR yang penting adalah *Toll – like Receptors* (TLR). TLR terlibat dalam respon terhadap berbagai jenis molekul yang diekspresikan mikroba namun tidak diekspresikan pada manusia. Salah satu TLR yang banyak berperan pada respon infeksi di hati adalah TLR4. TLR4 yang diekspresikan oleh LSECs memicu produksi IL-8. Sel selata juga terbukti berperan mengeliminasi lipopolisakarida bakteri gram negative dari sirkulasi melalui TLR4. TLR4 dapat memicu sel epitel bilier untuk memproduksi sitokin pemicu inflamasi, IL-6, dan IL-8. Hepatosit juga mengeskpresikan TLR4.<sup>16,35</sup>

### **2.3.2 Metabolisme Xenobiotik**

Metabolisme xenobiotik adalah metabolisme senyawa asing yang masuk ke dalam tubuh kemudian menginaktivasi dan mengekskresikan senyawa tersebut. Senyawa tersebut dapat berupa bahan dari alam ataupun sintetik. Metabolisme tersebut terutama terjadi di hati. Metabolisme xenobiotik terjadi melalui dua fase, yaitu fase I (reaksi perubahan) dan fase II (pembentukan konjugat).<sup>36</sup>

Pada fase I reaksi yang terjadi meliputi metabolisme suatu senyawa xenobiotik menjadi lebih polar melalui perubahan gugus fungsionalnya. Reaksi fase I bertujuan untuk menyiapkan senyawa yang digunakan untuk metabolisme fase II dan tidak menyiapkan obat untuk diekskresi. Sistem enzim

yang terlibat adalah sistem enzim mikrosomal yang disebut juga sistem *Mixed Function Oxidase* (MFO) atau sistem monooksigenase. Komponen utama yang berperan pada sistem MFO adalah sitokrom P450. Reaksi-reaksi yang termasuk dalam fase I diantaranya adalah reaksi oksidasi, reduksi dan hidrolisis.<sup>28,30</sup>

Reaksi oksidasi merupakan reaksi yang paling umum terjadi. Reaksi ini terjadi pada berbagai molekul menurut proses khusus tergantung pada masing-masing struktur kimianya, yaitu reaksi hidroksilasi pada golongan alkil, aril, dan heterosiklik, reaksi oksidasi alkohol dan aldehid, reaksi pembentukan N-oksida dan sulfoksida, reaksi deaminasi oksidatif, pembukaan inti dan sebagainya. Reaksi reduksi terutama berperan pada nitrogen dan turunannya (azoik dan nitrat), kadang-kadang pada karbon. Reaksi hidrolisis (deesterifikasi) akan menghasilkan senyawa yang lebih polar dengan menggunakan enzim esterase.<sup>16,36</sup>

Fase II merangkaikan substrat seperti bilirubin, metabolit xenobiotik, obat dan hormon steroid pada molekul yang sangat polar dan bermuatan negatif. Konjugat yang dihasilkan berupa molekul yang sangat polar dan dapat larut di dalam air sehingga mudah untuk diekskresikan. Konjugat dengan besar molekul lebih dari 300 akan diekskresikan melalui sistem bilier, sedangkan konjugat dengan berat molekul kurang dari 300 diekskresikan lewat ginjal. Terdapat berbagai macam reaksi yang bisa terjadi pada fase II yaitu glukoronidasi, sulfasi, konjugasi dengan glutathion, asetilasi dan metilasi.<sup>16,36</sup>

Glukoronidasi merupakan reaksi konjugasi yang paling sering terjadi. Hampir semua obat mengalami konjugasi ini karena sejumlah besar gugus fungsional obat dapat berkombinasi secara enzimatik dengan asam glukoronat. Reaksi metilasi mempunyai peran penting pada proses biosintesis beberapa senyawa endogen, seperti norepinefrin, epinefrin, dan histamin serta untuk proses inaktivasi obat. Reaksi sulfasi terutama terjadi pada senyawa yang mengandung gugus fenol dan meningkatkan kelarutan senyawa dalam air dan membuat senyawa menjadi tidak toksik. Reaksi asetilasi adalah membuat senyawa inaktif dan untuk detoksifikasi. Konjugasi dengan glutathione merupakan mekanisme pertahanan terhadap senyawa toksik karena jika senyawa xenobiotik yang berpotensi toksik tidak dikonjugasikan dengan glutathione maka xenobiotik tersebut akan bebas berikatan dengan DNA, *Ribonucleic Acid* (RNA), atau protein sel sehingga dapat menyebabkan kerusakan sel. Enzim yang berperan pada konjugasi glutathione adalah glutathione S-transferase.<sup>16,36</sup>

Tujuan kedua fase metabolisme xenobiotik ini adalah meningkatkan kelarutan xenobiotik dalam air sehingga ekskresinya dari tubuh juga meningkat. Senyawa xenobiotik yang sangat hidrofobik akan menetap di jaringan adiposa jika tidak diubah menjadi bentuk yang lebih polar.<sup>36</sup>

### 2.3.3 Efek *Nigella sativa* pada Hati

Banyak penelitian telah dilakukan untuk menganalisis efek hepatoprotektif dari *Nigella sativa*. Kandungan TQ pada *Nigella sativa* menunjukkan efek proteksi terhadap hati mencit yang diinduksi *Carbon Tetrachloride* (CCl<sub>4</sub>). Efek tersebut dikarenakan adanya pengaruh dari *Nigella sativa* yang dapat menurunkan produksi *Nitric Oxide* (NO) dan menaikkan kadar IL-10. Pada penelitian tersebut juga ditemukan adanya penurunan aktivitas enzim *Alanine transaminase* (ALT) dan *Aspartate aminotransferase* (AST) sebagai proteksi terhadap toksisitas hati.<sup>31</sup>

## 2.4 Seftriakson

Seftriakson adalah antibiotik golongan sefalosporin generasi ketiga. Sefalosporin memiliki cara kerja yang sama dengan penisilin yaitu berikatan dengan PBP 1 dan 3 yang ada di dinding sel bakteri dan mengganggu reaksi transpeptidase yang berperan dalam sintesis peptidoglikan dinding sel. Namun, sefalosporin lebih stabil terhadap bakteri yang mempunyai enzim betalaktamase. Sefalosporin juga mempunyai efek bakterisidal dengan meningkatkan aktifitas enzim autolitik yang ada pada pembungkus sel. Sefalosporin generasi ketiga memiliki cakupan gram positif dan gram negatif yang seimbang. Beberapa obat sefalosporin seperti seftriakson dan sefotaksim dapat menembus sawar darah otak sehingga dapat digunakan untuk mengobati meningitis. Sefalosporin generasi ini digunakan untuk mengobati berbagai macam infeksi berat yang resisten terhadap berbagai macam antibiotik, tetapi bakteri yang menghasilkan enzim betalaktamase berspektrum luas tidak dapat diatasi dengan antibiotik ini.<sup>13,14,38</sup>

Seftriakson memiliki waktu paruh 7 – 8 jam dan dapat disuntikkan sekali tiap 24 jam pada dosis 15 – 50 mg/kg/hari. Dosis tunggal yang dibutuhkan pada kebanyakan infeksi berat adalah sebesar 1 g per hari secara intravena, sedangkan dosis tunggal untuk terapi meningitis yang disarankan adalah sebesar 4 g per hari secara intravena. Ekskresi seftriakson terutama dilakukan melalui traktus biliaris.<sup>13,14</sup>